

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

Departamento de Psicobiología



TESIS DOCTORAL

**Cognición no social y neuroimagen en TEA sin discapacidad
intelectual**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Jessica Merchán Naranjo

Directores

**María José Parellada Redondo
Joost Janssen
Ángela Melcón Álvarez**

Madrid, 2016



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID**



**COGNICIÓN NO SOCIAL Y NEUROIMAGEN EN TEA SIN DISCAPACIDAD
INTELECTUAL**

Tesis Doctoral presentada por

JESSICA MERCHÁN NARANJO

Para obtener el grado de Doctora

Por la Universidad Complutense de Madrid

Directores:

Prof. María José Parellada Redondo (Universidad Complutense, Madrid)

Dr. Joost Janssen (IiSGM, CIBERSAM, University Medical Center Utrecht, Utrecht)

Prof. Ángela Melcón Álvarez (Universidad Complutense, Madrid)

Programa de Doctorado en Psicología

Departamento de Psicobiología

Universidad Complutense, Madrid

Madrid, 2015

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

Dña. MARÍA JOSÉ PARELLADA REDONDO, especialista en Psiquiatría, Doctora en Medicina, Profesora Titular de Psiquiatría del Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica, Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

D. JOOST JANSSEN, PhD, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Brain Center Rudolf Magnus, Department of Psychiatry, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands

Dña. ÁNGELA MELCÓN ÁLVAREZ Doctora en Filosofía y Letras. Especialista en Pedagogía Terapéutica, Profesora del Departamento de Psicobiología, Facultad de Educación - Centro de Formación del Profesorado-, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

INFORMAN:

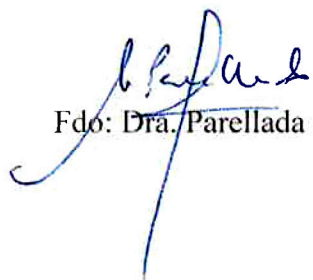
Que el presente trabajo que lleva por título: “Cognición no social y neuroimagen en TEA sin discapacidad intelectual” que presenta la Licenciada Dña. Jessica Merchán Naranjo en la Facultad de Psicología para optar al título de Doctor, ha sido desarrollado bajo nuestra dirección en el servicio de Psiquiatría del Niño y el Adolescente del Departamento de Psiquiatría del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y en la Facultad de Educación - Centro de Formación del Profesorado-, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

Tras su revisión consideramos que está preparado para su defensa y calificación. por lo que

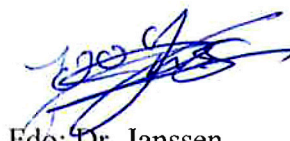
AUTORIZAN

La presentación de la citada Tesis Doctoral

En Madrid, a 3 de noviembre de 2015



Fdo: Dra. Parellada Redondo



Fdo: Dr. Janssen



Fdo: Dra. Melcón Álvarez

“I think in pictures. Words are like a second language to me. I translate both spoken and written words into full color movies, complete with sound, which run like a VCR tape in my head. When somebody speaks to me, his words are instantly translated into pictures. Language-based thinkers often find this phenomenon difficult to understand, but in my job as an equipment designer for the livestock industry, visual thinking is a tremendous advantage”.

“All my life I have been an observer, and I have always felt like someone who watches from the outside”.

Temple Grandin

Thinking in pictures

Para mis padres, a quienes tanto debo

A Pedro mi marido quien ha sabido acompañarme en este duro camino y a mi hijo
Diego quien cada día me enseña lo que es el amor incondicional.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a todas las personas que forman parte del Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente del Hospital General Universitario del Gregorio Marañón y que han hecho posible la realización de este proyecto. Gracias a todos y cada uno de ellos por el gran trabajo que están realizando, su sincera dedicación, atención y trato humano.

Agradecer a las familias y a los niños y adolescentes su colaboración en el estudio, que permitirá a la Comunidad Científica avanzar en el conocimiento del trastorno del espectro autista, facilitando la posibilidad de establecer las terapias y el soporte educativo más adaptados a sus necesidades.

Quiero agradecer especialmente su ayuda a la Dra. Mara Parellada, impulsora y guía de este trabajo. Gracias por su disponibilidad, empuje, confianza y ánimo constantes, por sus críticas y revisiones.

Gracias a la Dra. Ángela Melcón por su ayuda, apoyo, consejo y confianza en mi trabajo. Gracias por estar siempre a mi disposición, proporcionándome gratos momentos de conversación, de los que me he podido enriquecer tanto personal como profesionalmente.

Gracias al Dr. Joost Janssen por introducirme en el apasionante mundo de la neuroimagen, por enseñarme y guiarme en este aprendizaje. Gracias por haber confiado en mi trabajo, por el tiempo dedicado y disposición.

Quería dedicar una mención especial al Dr. Santiago Reig quien en los comienzos de esta tesis doctoral me dedicó su tiempo y sabiduría con la serenidad y habilidades docentes que siempre le caracterizaron. Gracias Santi!

Mi más sincero agradecimiento a mi familia, que siempre me ha apoyado en el desarrollo de todos mis proyectos, permitiéndome crecer personal y profesionalmente. Gracias a mi marido Pedro por haber estado a mi lado animándome y dándome su apoyo incondicional en los últimos momentos de la realización de este proyecto, sin él habría sido todo mucho más difícil. Especial mención a mi hijo Diego, que desde los inicios de este trabajo ha estado conmigo, acompañándome, ya desde su gestación en la defensa del DEA y posteriormente durante estos años, cediéndome parte de su preciado tiempo para poder completarlo.

Dar gracias a Marisa, amiga incondicional que siempre me ha acompañado. Con ella empecé este proyecto y pese a que la vida ha decidido que estemos separadas, siempre se ha mostrado como si los kilómetros que nos separan no existieran.

Quería agradecer también a mis amigas y confidentes Concha y Azucena, sin ellas esta tesis doctoral muy probablemente no podría haber salido adelante. Gracias por acompañarme, por guiarme, por haberme ensañado y ayudado tanto. Simplemente gracias por estar siempre a mi lado, por estar ahí.

Aprovecho estas líneas para agradecer a Prado el deseo e interés por esta tesis doctoral que siempre me ha hecho saber y ha animado a completar.

Finalmente y no queriendo olvidar a ninguna de las personas que me han acompañado en este camino, agradecer a todos mis amigos el que hayan estado junto a mí, tanto en los momentos buenos como en los no tan buenos, que han ido aconteciendo en el transcurso del desarrollo de este trabajo.

A todas las personas que han hecho posible la realización de este estudio, gracias.

FINANCIACIÓN:

Este trabajo de Tesis Doctoral ha recibido financiación de las siguientes entidades:

Ministerio de Salud Carlos III (FIS PI04/0457)

ERA-NET NEURON (Network of European Funding for Neuroscience Research)
(PIM2010ERN-00642-PI10/0289)

Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM)

Instituto de investigación Sanitaria del Gregorio Marañón (IiSGM)

ÍNDICE

ÍNDICE

ÍNDICE	1
ABREVIATURAS	5
RESUMEN.....	11
ABSTRACT	15
1. INTRODUCCIÓN.....	21
1.1. TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA). EVOLUCIÓN HISTÓRICA Y ESTADO ACTUAL	21
1.1.1. Autismo	21
1.1.2. Autismo: breve recorrido histórico del DSM-I AL DSM-5	22
1.1.3. Síndrome de Asperger y autismo de alto funcionamiento	22
1.1.3. Síndrome de Asperger según criterios diagnósticos de DSM-IV-TR (2002) y CIE-10 (1992)	24
1.1.4. Controversia: Síndrome de Asperger y autismo de alto funcionamiento.....	29
1.1.5. TEA sin discapacidad intelectual según DSM 5	33
1.1.6. DSM-IV vs DSM 5 y diagnóstico TEA sin discapacidad intelectual	33
1.1.7. Epidemiología.....	36
1.1.8. Tratamiento para personas con TEA sin discapacidad intelectual	38
1.2. CONCEPTO DE INTELIGENCIA.....	40
1.2.1. Discapacidad intelectual vs retraso mental	44
1.2.2. Cociente intelectual	46
1.2.3. Escalas de inteligencia de Wechsler	46
1.2.3.1. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-III)	46
1.2.3.2. Escala de inteligencia de Wechsler para niños (WISC-R).....	51
1.2.3.3. Perfil de inteligencia en el Síndrome de Asperger y autismo de alto funcionamiento....	52
1.2.3.4. Escalas abreviadas de inteligencia de Wechsler	53
1.2.3.5. Formas abreviadas de evaluación de la inteligencia derivadas de las escalas Wechsler.	54

1.2.3.6.	Definición, presencia y significado de la estimación del cociente intelectual en diferentes trastornos.	55
1.3.	FUNCIONES EJECUTIVAS	56
1.3.1.	Introducción al concepto.....	56
1.3.2.	Breve recorrido histórico del concepto funciones ejecutivas y su relación con el lóbulo frontal .	58
1.3.2.1.	Atención	64
1.3.2.2.	Memoria de trabajo.....	67
1.3.2.3.	Control inhibitorio	71
1.3.2.4.	Flexibilidad cognitiva	72
1.3.2.5.	Resolución de problemas.....	73
1.3.2.6.	Evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas.....	74
1.3.3.	Funciones ejecutivas en los TEA sin discapacidad intelectual	77
1.3.4.	Inteligencia y funciones ejecutivas: ¿constructos intercambiables?	87
1.4.	NEUROIMAGEN	90
1.4.1.	Imágenes por tensor de difusión	90
1.4.2.	Tractografía	92
1.4.3.	Neurodesarrollo	92
1.4.3.1.	Proceso de mielinización cerebral	92
1.4.3.2.	Proceso de girificación cerebral.....	94
1.4.4.	Neuroimagen en TEA.....	95
1.4.4.1.	Volumen cerebral en autismo	95
1.4.4.2.	Sustancia blanca en autismo	96
1.4.4.3.	Girificación y sustancia blanca en autismo.....	97
2.	OBJETIVOS	101
3.	HIPÓTESIS	105
4.	MÉTODOS	109
4.1.	ASPECTOS GENERALES DE LA METODOLOGÍA COMÚN A LOS TRES TRABAJOS	109

5. PUBLICACIONES.....	117
5.1. PUBLICACIÓN 1	117
<i>Merchán-Naranjo J, Mayoral M, Rapado-Castro M , Llorente C, Boada L, Arango C, Parellada M. Estimation of the intelligence quotient using Wechsler intelligence scales in children and adolescents with Asperger syndrome. Journal of Autism and Developmental Disorders. 2012 Jan; 42(1):116-22. doi: 10.1007/s10803-011-1219-8</i>	
	117
5.2. PUBLICACIÓN 2	127
<i>Merchán-Naranjo J, Boada L, Del Rey-Mejías A, Mayoral M, Llorente C, Arango C, Parellada M. Executive function is affected in autism spectrum disorder, but does not correlate with intelligence. Revista de Psiquiatría y Salud Mental. Aceptado.</i>	
	127
5.3. PUBLICACIÓN 3	157
<i>Bos DJ, Merchán-Naranjo J, Martínez K, Pina-Camacho L, Balsa I, Boada L, Schnack H, Oranje B, Desco M, Arango C, Parellada M, Durston S, Janssen J.Reduced Gyrfication is related to reduced interhemispheric connectivity in autism spectrum disorders. Journal of American Academy of Children and Adolescents Psychiatry.2015 Aug; 54(8):668-76. doi:10.1016/j.jaac.2015.05.011.....</i>	
	157
5.3.1. Material suplementario	169
6. DISCUSIÓN.....	185
7. CONCLUSIONES.....	201
8. BIBLIOGRAFÍA.....	205
9. ANEXOS.....	239
9.1. Anexo 1. Criterios diagnósticos para el diagnóstico de Síndrome de Asperger según la clasificación del DSM-IV	239
9.2. Anexo 2. Criterios diagnósticos para el diagnóstico de Síndrome de Asperger según la clasificación del CIE-10	240

9.3. Anexo 3. Criterios diagnósticos para el diagnóstico de Trastorno del Espectro Autista según la clasificación del DSM 5	241
9.4. Anexo 4. Criterios diagnósticos para el diagnóstico de retraso mental según la clasificación del DSM-IV	244
9.5. Anexo 5. Criterios diagnósticos para el diagnóstico de discapacidad intelectual según la clasificación del DSM 5.....	245
9.6. Anexo 6. Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos. Tercera edición (WAIS-III).....	246
9.7. Anexo 7. Escala Wechsler de Inteligencia para Niños Revisada (WISC-R).....	269
9.8. Anexo 8. Test de Palabras y Colores Stroop	278
9.9. Anexo 9. Test Trail Making Test. TMT (A-B)	283
9.10. Anexo 10. Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST)	288
9.11. Anexo 11. Consentimiento informado	292
9.12. Anexo 12. Escala Hollinshead-Rendlich.....	295
9.13. Anexo 13. Criterios de Gillberg	296

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

A: Aritmética. Subtest de la escala Wechsler de inteligencia

AACAP: Academia Americana de Psiquiatría del Niño y del Adolescente; *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*

AAIDD: Asociación Americana de discapacidad intelectual y desarrollo; *American Association on Intellectual and Developmental Disabilities*

AAF: Autismo de alto funcionamiento

AARM: Asociación Americana de Retraso Mental; *American Association of Mental Retardation*

ADOS-G: Instrumento de observación de sintomatología autista; *Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic*

AF: Anisotropía fraccional

APA: Asociación Americana de Psicología; *American Psychology Association*

CC: Cubos. Subtest de la escala Wechsler de inteligencia

C-GAS: Escala de valoración global de niños; *Children's Global Assessment Scale*

CGI: Escala de impresión clínica global; *Clinical Global Impression*

CI: Cociente intelectual

CI_E: Cociente intelectual estimado

CI_M: Cociente intelectual manipulativo

CI_T: Cociente intelectual total

CI_V: Cociente intelectual verbal

CIE-10: Clasificación internacional de enfermedades, versión 10

CN: Clave de números. Subtest de la escala Wechsler de inteligencia

CNUDPP: Convención de Naciones Unidas sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad

CPF: Córtex prefrontal

CV: Comprensión verbal

DA: Difusión axial

DI: Discapacidad intelectual

DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Americana de Psiquiatría;
Diagnostic and Statistical Manual (hay varias ediciones: I, II, III, III-R, IV, IV-TR y 5)

DR: Difusión radial

DTI: Imagen por tensor de difusión; *Diffusion tensor imaging*

EEUU: Estados Unidos de América

FDA: Agencia Americana de Alimentos y Medicamentos; *Food and Drug Administration*

FFEE: Funciones ejecutivas

FI: Figuras incompletas. Subtest de la escala Wechsler de inteligencia

Fm: Fórceps menor

I: Información. Subtest de la escala Wechsler de inteligencia

IDA: Índice de difusión aparente

IG: Índice de girificación

K-SADS-PL: Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia for School-Age
Children Present and Lifetime version

LCR: Líquido céfalo raquídeo

LEAP: Learning Experiences: an Alternative Program for Preschoolers and Parents

MT: Memoria de trabajo

NES: Escala de evaluación neurológica; Neurological Evaluation Scale

OMS: Organización Mundial de la Salud

OP: Organización perceptiva

RM: Retraso mental

RMN: Resonancia magnética nuclear

SA: Síndrome de Asperger

SANV: Síndrome de aprendizaje no verbal

SAS: Sistema atencional supervisor

SB: Sustancia blanca

SCERTS: Social Communication, Educational Regulation, Transactional Support

SG: Sustancia gris

TANV: Trastorno de aprendizaje no verbal

TBSS: Método de tractografía espacial estadística; Tract-based Spatial Statistics.

TDH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

TEA: Trastorno del Espectro Autista

TEACCH: Treatment and Education of Autistic and Related Communication Handicapped Children

TEA-SDI: Trastorno del espectro autista sin discapacidad intelectual

TGD: Trastorno generalizado del desarrollo

TMT: Trail making test

TOC: Trastorno obsesivo compulsivo

ToM: Teoría de la Mente; Theory of Mind

VP: Velocidad de procesamiento

V: Vocabulario. Subtest de la escala Wechsler de inteligencia

WAIS: Escala Wechsler de inteligencia para adultos (versión III y IV); Wechsler adult intelligence scale

WISC: Escala Wechsler de inteligencia para niño (versión R y IV); Wechsler intelligence scale for children

3D: Tres dimensiones

RESUMEN

La presente tesis doctoral está constituida por tres estudios independientes pero relacionados entre sí: 1) Estimation of the intelligence quotient using Wechsler intelligence scales in children and adolescents with Asperger syndrome (SA), 2) Executive function is affected in autism spectrum disorder, but does not correlate with intelligence, y 3) Reduced gyrification is related to reduced interhemispheric connectivity in autism spectrum disorders. El objetivo general es estudiar las alteraciones cognitivas en niños y adolescentes con un Trastorno del Espectro Autista (TEA) sin discapacidad intelectual (SDI) asociada, particularmente en cuanto a sus aspectos en funcionamiento general (puntuaciones en escala de inteligencia Wechsler) y funciones ejecutivas, y estudiar la girificación y conectividad en el córtex prefrontal teniendo en cuenta su relación con las funciones ejecutivas. Como objetivos específicos: i) Medir los perfiles de inteligencia en niños y adolescentes con SA; ii) Evaluar la validez de cinco formas abreviadas de las escalas Wechsler de inteligencia en niños y adolescentes con SA, frente a la versión completa, teniendo en cuenta los criterios propuestos por Resnick & Entin, (1971); iii) Evaluar las funciones ejecutivas en una muestra homogénea de niños y adolescentes con TEA-SDI y comparar sus puntuaciones con las obtenidas por un grupo de niños y adolescentes sanos pareados por edad, años de educación, sexo, estatus socioeconómico y cociente intelectual (CI); iv) Evaluar si los déficits en funciones ejecutivas correlacionan con déficits en inteligencia general; v) Evaluar si los déficits en funcionamiento ejecutivo en los niños y adolescentes con TEA-SDI correlacionan con su nivel de funcionamiento o con la gravedad de los síntomas que presentan; vi) Estudiar la relación entre girificación y conectividad de la sustancia blanca, prestando especial atención a los cambios relacionados con la edad en una muestra de pacientes con TEA de alto funcionamiento; vii) Estudiar la girificación y conectividad en el córtex prefrontal teniendo en cuenta su relación con las funciones ejecutivas; y viii) Replicar los resultados obtenidos en nuestra muestra con los datos procedentes de una base independiente de niños y adolescentes con autismo de alto funcionamiento (Autism Brain Imaging Data Exchange, ABIDE).

MÉTODOS: Los pacientes y controles incluidos pertenecen a un estudio naturalístico más amplio, financiado por el Instituto de Salud Carlos III (PI04/0457). En el primer estudio, se midieron los perfiles de inteligencia de 29 niños y adolescentes con diagnóstico de SA y analizamos la validez de las formas abreviadas constituidas por dos

subtests (diadas) de las escalas Wechsler de Inteligencia, para calcular el CI estimado. En el segundo estudio, se evaluó el rendimiento en funcionamiento ejecutivo (atención, memoria de trabajo, flexibilidad mental, control inhibitorio y resolución de problemas) en 24 niños y adolescentes con TEA-SDI y 32 niños y adolescentes sanos. En el tercer estudio, se incluyeron un total de 30 niños y adolescentes con TEA-SDI y 29 niños y adolescentes con desarrollo neurotípico, a los que se le realizó una resonancia magnética y se obtuvo una imagen en T1 e imágenes por tensor de difusión. Se calculó el volumen cortical, área de la superficie cortical e índice de girificación cortical y medidas de conectividad estructural de sustancia blanca (tractografía y TBSS).

RESULTADOS: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre CI verbal y manipulativo en los pacientes con SA, y únicamente la diada constituida por los subtests de Información y Cubos cumplió los criterios de validez aplicados. Con respecto al rendimiento en funcionamiento ejecutivo se encontraron peores, puntuaciones en el grupo de TEA-SDI en todos los dominios cognitivos evaluados siendo éstas estadísticamente significativas; diferencias que se mantuvieron cuando se realizaron los análisis controlando por CI. Finalmente en el estudio de neuroimagen se encontraron diferencias estadísticamente significativas en girificación relacionadas con la edad en el córtex prefrontal izquierdo y en el córtex parietal en el grupo TEA, no encontrando diferencias en el área de la superficie cortical en el rango de edad estudiado. Estos mismos resultados se replicaron en una muestra independiente pareada en edad y CI (ABIDE). Además se encontró una relación negativa en el grupo de TEA entre la girificación del córtex prefrontal izquierdo y la difusión radial en el fórceps menor.

CONCLUSIONES: las conclusiones que se derivan de los tres trabajos publicados y que constituyen la presente tesis doctoral son: i) El uso de las formas abreviadas de las escalas Wechsler de inteligencia para estimar el CI en niños y adolescentes con SA, debe realizarse con mucha precaución, ya que estos pacientes presentan un perfil atípico de inteligencia en las escalas de inteligencia de Wechsler y estas formas abreviadas no resultan fiables. La diada que mejor estima la puntuación del CI total en pacientes con SA, es la de constituida por los subtest de Información y Cubos; ii) Los niños y adolescentes con TEA-SDI, presentan dificultades en funciones ejecutivas, a pesar de tener un CI en la media. Los puntos fuertes en escalas del CI medido con las escalas Wechsler pueden llevar a un CI normal, ocultando dificultades cognitivas, potencialmente relevantes para el rendimiento académico y el manejo de los problemas de la vida diaria; iii) Una valoración

neurocognitiva completa de pacientes con TEA, deberá incluir una exploración detallada de funciones ejecutivas que permita incluir en los programas de intervención y rehabilitación, objetivos relacionados con aquellos dominios cognitivos afectados; y iv) En esta muestra de niños y adolescentes con TEA-SDI, se ha encontrado un patrón atípico en el desarrollo de mielinización de regiones prefrontales y parietales, pudiendo reflejar alteraciones en la maduración cerebral prenatales o de la infancia temprana. Además, el patrón de mielinización prefrontal izquierdo se relaciona en esta muestra con la difusión radial en el fórcex menor del cuerpo calloso, que muestra una maduración lenta respecto a controles, lo que especulamos podría ser consecuencia del exceso de conectividad local que otros autores han demostrado en pacientes con TEA.

ABSTRACT

This doctoral thesis consists of three complementary studies: 1) The estimation of the intelligence quotient using Wechsler intelligence scales in children and adolescents with Asperger syndrome (AS), 2) Assessing whether executive function is affected in autism spectrum disorder and whether executive dysfunction correlates with intelligence, and 3) Whether reduced interhemispheric connectivity is related to reduced gyrification in autism spectrum disorders. The overall objective is to study the cognitive impairments in children and adolescents with Autism Spectrum Disorder (ASD) without intellectual disability (WID), particularly in terms of overall performance (scores on Wechsler Intelligence Scale) and executive functions. In addition we studied the gyrification and structural connectivity in the prefrontal cortex considering its relationship with executive functions. Specific objectives: i) measuring intelligence profiles in children and adolescents with AS; ii) evaluate the accuracy of five abbreviated forms of the Wechsler intelligence scales in children and adolescents with AS taking into account the criteria proposed by Resnick & Entin, (1971); iii) Assess executive functions in a homogeneous sample of children and adolescents with ASD-WID and compare their scores with those obtained from a group of healthy children and adolescents matched for age, years of education, sex, socioeconomic status and intelligence quotient (IQ); iv) Assess whether the deficits in executive functions correlate with deficits in general intelligence; v) Assess whether the deficits in executive functioning in children and adolescents with ASD-WID correlate with their level of functioning or the severity of their symptoms; vi) Study the relationship between structural connectivity and gyrification and, paying special attention to age-related changes in a sample of patients with high functioning ASD; vii) Consider gyrification and structural connectivity in the prefrontal cortex considering its relationship with executive functions; and viii) Replicate the results obtained in our sample with data from an independent base of children and adolescents with high functioning autism (Autism Brain Imaging Data Exchange, ABIDE).

METHODS: Patients and controls included belong to a wider naturalistic study, funded by the Health Institute Carlos III (PI04 / 0457). In the first study, intelligence profiles of 29 children and adolescents diagnosed with AS were measured. The validity of the abbreviated form depends on two subtests (dyads) of the Wechsler Intelligence scales to calculate the estimated IQ. In the second study, performance in executive functioning

(attention, working memory, mental flexibility, inhibitory control and problem solving) in 24 children and adolescents with ASD-WID and 32 healthy children and adolescents were evaluated. In the third study T1 and diffusion tensor images were obtained from 30 children and adolescents with ASD-WID and 29 children and adolescents with neurotypical development. Cortical volume, cortical surface area and cortical gyrification index and measures of structural connectivity of white matter (tractography and TBSS) were calculated.

RESULTS: no statistically significant differences between verbal and performance IQ in patients with AS were found, and only the dyad formed by the Information and block design subtests met the validity criteria. Executive function performance was significantly worse in the ASD-WID group for all cognitive domains; diagnostic differences persisted after controlling for IQ. In the neuroimaging study statistically significant diagnostic differences in the relationship between age and gyrification were found in the left prefrontal and parietal cortex in the ASD group. There were no group differences in cortical surface area. The same results were replicated in an independent sample paired for age and IQ (ABIDE). Furthermore, tractography and TBSS showed a complementary pattern in which left prefrontal gyrification was negatively related to radial diffusivity in the forceps minor in ASD patients.

Conclusions: The conclusions derived from the three papers of this doctoral thesis are: i) The use of short forms of the Wechsler intelligence scales to estimate IQ in children and adolescents with AS should be used with caution. The atypical profile of intelligence as measured by the Wechsler intelligence scales of these patients lead us to conclude that the abbreviated form is unreliable. The dyad that best estimates the overall IQ score in patients with AS is composed of the information and block-design subtest; ii) Children and adolescents with ASD-WID have difficulties in executive functioning, despite having an average IQ. High performance of patients with ASD on Wechsler IQ scale subtests can produce a normal IQ score but also hide cognitive difficulties which are potentially relevant to academic performance and handling everyday problems; iii) A comprehensive neurocognitive assessment of patients with ASD should include a detailed examination of executive functions and allow for intervention programs and rehabilitation objectives related to the affected cognitive domains; and iv) In this sample of children and adolescents with ASD-WID, an unusual pattern in the age-dependent relationship of prefrontal and parietal gyrification was found. This may reflect alterations in prenatal or

early childhood brain maturation. In addition, the pattern of left prefrontal gyrification in this sample relates to radial diffusion in the forceps minor of the corpus callosum, which shows a slow maturation respect to controls, which we speculate may be the result of excess local connectivity that other authors have shown in patients with ASD.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA). EVOLUCIÓN HISTÓRICA Y ESTADO ACTUAL

1.1.1. Autismo

Etimológicamente el término autismo proviene de la palabra “autos” que en griego quiere decir “uno mismo”, por lo que la palabra autismo significaría “meterse en uno mismo”.

En 1911 el psiquiatra suizo Eugen Bleuler introdujo el término autismo en la monografía “Dementia praecox oder the gruppe der schizphrenen” (Bleuler, 1991). En esta monografía sustituye el concepto de Dementia praecox propuesto por el psiquiatra alemán Emil Kraepelin (1856-1926), por el de autismo. Para Bleuler, el autismo es como un repliegue de la vida mental del sujeto sobre sí mismo, llevándolo a quien lo padece a la creación de un mundo cerrado y separado de la realidad exterior, provocándoles una dificultad extrema o la imposibilidad de comunicarse con los demás.

En 1943, el psiquiatra Leo Kanner define el autismo como un síndrome independiente y distinto de la esquizofrenia o del retraso mental, patologías junto a las cuales se ubicaba en las categorizaciones de enfermedades al uso. Kanner realizó un estudio con 11 niños caracterizados fundamentalmente por la incapacidad para relacionarse con las personas, ausencia o uso extraño del lenguaje, y la inflexibilidad para cambiar sus rutinas. Kanner llegó a la conclusión de que estos niños presentaban desde el nacimiento dificultades para entender y establecer relaciones sociales, refiriéndose a ellos como “trastornos autistas del contacto afectivo”.

En 1985, Baron-Cohen realizó un estudio en el que llegó a la conclusión de que los niños con autismo tenían especial dificultad para atribuir estados mentales a sí mismos y a los demás. A partir de estos datos propusieron la denominada “Teoría de la Mente” definida como: “la capacidad de inferir los estados mentales de otras personas, pensamientos, creencias, deseos, etc., y de usar esta información para interpretar lo que dicen, encontrar sentido a sus comportamientos y predecir lo que harán a continuación”,

capacidad que se desarrolla en la primera infancia de forma espontánea en niños sin autismo.

1.1.2. Autismo: breve recorrido histórico del DSM-I AL DSM-5

Los manuales diagnósticos que sirven como referencia internacional son el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) editado por la Asociación Americana de Psiquiatría y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) editada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Actualmente se dispone de los criterios diagnósticos del DSM 5 (publicado en su versión en inglés en junio de 2013) (American Psychiatric Association, 2013) y del CIE-10 (World Health Organization, 1992).

El diagnóstico de autismo se ha visto modificado en cada una de las nuevas ediciones del DSM, siendo cada una de estas modificaciones objeto de controversia. En los dos primeros manuales, DSM-I (American Psychiatric Association, 1952) y DSM-II (American Psychiatric Association, 1968), el autismo no disponía de una categoría propia y se englobaba dentro de la esquizofrenia o psicosis infantil. La posterior publicación del DSM-III (American Psychiatric Association, 1980) incluyó una categoría distintiva para este trastorno al que se denominó autismo infantil. En 1987 se publicó la versión revisada del DSM-III (American Psychiatric Association, 1987) en la que se incluyó la posibilidad de que se dieran combinaciones diferentes de los criterios diagnósticos, ampliando de ese modo la concepción del espectro autista. La publicación del DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) y su posterior revisión DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2002) incluía el autismo dentro de una nueva categoría denominada trastornos generalizados del desarrollo (TGD).

1.1.3. Síndrome de Asperger y autismo de alto funcionamiento

El pediatra austriaco Hans Asperger (Asperger, 1944) definió por primera vez el Síndrome de Asperger (SA) bajo el término de “psicopatía autista”, refiriéndose a aquellas personas que presentaban una inteligencia normal con un deterioro cualitativo de la interacción social y comportamientos extraños, sin retrasos en el lenguaje. Destacó la

heterogeneidad de la “psicopatía autista” y su gran variabilidad de manifestación sintomática, mediada por los rasgos de personalidad, así como por las experiencias de aprendizaje, vivenciadas en el colegio y el entorno familiar. Unos meses antes de que Hans Asperger publicara su tesis sobre la “psicopatía autista”, el psiquiatra Leo Kanner (1943), publicó su investigación sobre el “autismo infantil”, en la que describió a un grupo de niños cuyos síntomas nucleares eran similares a los presentados por los niños evaluados por Hans Asperger.

La divulgación de la investigación llevada a cabo por Hans Asperger a pesar de su gran relevancia fue escasa y limitada. No se dio a conocer internacionalmente hasta la década de los 1980, cuando la psiquiatra Lorna Wing publicó una revisión de su trabajo en lengua inglesa (Wing, 1981). Lorna Wing sustituye el término original de “psicopatía autista” por el de Síndrome de Asperger. Es a partir de su trabajo clínico y de investigación, cuando se produce un incremento en el interés científico por el estudio del SA. Wing no vio necesario el establecimiento de criterios diagnósticos específicos y cuantitativos para facilitar la detección e identificación del diagnóstico. Su enfoque adopta un modelo dimensional de diagnóstico no jerárquico en el que el SA y el autismo son compatibles (en el que el SA manifiesta un trastorno social primario de naturaleza autista pero no cumple la totalidad de los criterios diagnósticos del autismo infantil).

El SA fue reconocido por primera vez en el Manual Estadístico de Diagnóstico de Trastornos Mentales en su cuarta edición en 1994 (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994). Se encontraba dentro de los TGD, y de acuerdo con el DSM-IV-TR, (American Psychiatric Association, 2002) los pacientes con este diagnóstico presentaban una alteración grave y sostenida en la interacción social, patrones restringidos y repetitivos del comportamiento, intereses y actividades. Se diferenciaba del autismo clásico en que no presentaba un retraso significativo del lenguaje, del desarrollo cognitivo ni del autocuidado de acuerdo a su edad.

Desde los comienzos en los que Hans Asperger describió el SA, el concepto ha experimentado cambios significativos. Investigadores y clínicos han aportado enfoques divergentes que han dado lugar a diferentes definiciones, debido en gran parte a la ambigüedad del estatus nosológico del SA.

1.1.3. Síndrome de Asperger según criterios diagnósticos de DSM-IV-TR (2002) y CIE-10 (1992)

En los manuales diagnósticos (DSM-IV y CIE-10) los trastornos del espectro autista (TEA) se encontraban en la categoría de los TGD. Los TGD eran definidos por el DSM-IV como una perturbación grave y generalizada de varias áreas del desarrollo entre las que se encontraban las habilidades para la interacción social, habilidades para la comunicación o la presencia de comportamientos, intereses y actividades estereotipados. Las alteraciones cualitativas en la comunicación e interacción social que definían estos trastornos eran claramente impropias para el nivel de desarrollo o edad mental del sujeto. Esta sección incluía el trastorno autista, trastorno de Rett, trastorno desintegrativo infantil, trastorno de Asperger y trastorno generalizado del desarrollo no especificado. Estos trastornos solían ponerse de manifiesto durante los primeros años de vida y la mayoría de ellos se asociaban a algún grado de retraso mental.

Los criterios diagnósticos del SA editados por el DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) y CIE-10 (World Health Organization, 1992) se presentan en los anexos 1 y 2 respectivamente.

Todos los listados diagnósticos que se habían publicado hasta la fecha no coincidían literalmente ni entre sí, ni con las descripciones originales de Asperger y Wing, dando lugar a bastante confusión y controversias. Los elementos básicos y más consensuados del SA (Klin, McPartland, & Volkmar, 2005) son los siguientes:

1. Durante los tres primeros años de vida el diagnóstico de SA no implica graves problemas clínicos. Su diagnóstico no implica un retraso grave en el desarrollo del lenguaje, ni del desarrollo cognitivo, ni de las habilidades de autocuidado, no presentándose un desarrollo psicológico típico de los otros TGD. Estudios longitudinales han descrito que muchos de estos niños que posteriormente recibirían el diagnóstico de SA presentaban retrasos o desviaciones respecto a las adquisiciones esperadas antes de los tres años (Eisenmajer et al., 1996; Manjiviona & Prior, 1999; Mayes & Calhoun, 2001; Prior et al., 1998), sobre todo en el lenguaje. La adquisición del lenguaje por parte de estos niños era precoz e implicaba un vocabulario poco usual para su edad, presentando un lenguaje excesivamente formal y con una entonación peculiar. Los patrones de interacción y apego, sin embargo, no parecían clínicamente

anómalos en los primeros tres años de vida y no presentaban alteraciones aparentes en la interacción con las personas más cercanas de la familia o su entorno.

2. Con respecto al comportamiento social, la mayoría de los niños con SA manifestaban interés por relacionarse, aunque la peculiaridad de sus aproximaciones, así como su dificultad para comprender las emociones, intenciones y el significado no literal en la comunicación les provocaba frustración, llegando a desembocar en problemas de ansiedad o depresión.

3. Los pacientes con diagnóstico de SA no presentaban retrasos lingüísticos persistentes o llamativos después de la primera infancia. Presentaban un desarrollo espontáneo de habilidades verbales complejas, siendo característica una prosodia peculiar. Era característico de los pacientes con SA un habla tangencial o circunstancial, en el que el contenido del habla resultaba prolijo y autorreferencial, con asociaciones de difícil comprensión para el interlocutor. La verborrea y el habla pedante se traducían en largos monólogos, con un escaso respeto a los turnos del habla durante la conversación y un vocabulario excesivamente formal (Landa, 2000).

4. Los pacientes con SA tendían a acumular información sobre temas de su interés, sobre los que mostraban una preocupación inusual, esto les llevaba a tener problemas para sostener relaciones y conversaciones sociales que no compartían sus temas de interés, ocasionando el rechazo de los demás.

5. Smith (2000) señaló que la torpeza motriz y los problemas con el equilibrio aparecían frecuentemente en las historias clínicas de estos niños (Smith, 2000). Autores como Gillberg & Gillberg (1989) ya en su momento consideraron las dificultades motoras como criterios diagnósticos de este síndrome, en cambio la OMS y la Asociación Americana de Psiquiatría omitían este criterio para el diagnóstico puesto que no se observaba en todos los individuos.

6. El SA presentaba una elevada comorbilidad psiquiátrica asociada con problemas de atención, problemas de aprendizaje, trastornos del estado de ánimo, etc. (Ghazziuddin, 2002, 2005; Tantam, 2000).

A pesar de todo esto, el diagnóstico de SA, como en el resto de la patología psiquiátrica, continuaba basándose en el juicio subjetivo que el profesional realizaba basándose en la anormalidad clínica de un conjunto estable de comportamientos, y por el

grado de discrepancias cualitativas de dichas conductas respecto a las pautas de desarrollo normal.

Algunas dificultades específicas que se debían tener en cuenta a la hora de hacer el diagnóstico eran la presencia de habilidades mnemónicas y lingüísticas buenas que podían obstaculizar el reconocimiento de problemas sociales, la heterogeneidad propia de dicha patología (diferencias en el nivel intelectual, estilo comportamental, grado de flexibilidad cognitiva, etc.), la semejanza con otros trastorno neuroevolutivos y psiquiátricos (trastorno obsesivo compulsivo, trastornos de aprendizaje, trastornos de atención, etc.), y los problemas derivados de la comorbilidad entre el SA y otros trastornos.

Puesto que el trastorno afectaba a diferentes áreas del desarrollo del niño, era esencial que la evaluación diagnóstica se realizase mediante un equipo multidisciplinar que permitiera realizar una valoración especializada en el área cognitiva, una valoración de necesidades médicas, educativas, psicológicas y de apoyo social. De igual modo, en el diagnóstico del SA era especialmente importante realizar un diagnóstico diferencial, importante tanto para la intervención clínica, que daría lugar a la elección de un programa de tratamiento adecuado y efectivo, como para la investigación.

Los trastornos psiquiátricos incluidos en el DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) con los que con más frecuencia habría que hacer un diagnóstico diferencial del SA eran:

- El Trastorno de Personalidad Esquizoide, dentro de todos los trastornos de la personalidad, comparte muchos rasgos con el SA. Según la Asociación Americana de Psiquiatría (1994) se caracteriza por un déficit generalizado para establecer y mantener relaciones interpersonales, presenta una capacidad disminuida para relacionarse socialmente llegando a experimentar malestar a la hora de participar en situaciones de interacción social, así como una gama restringida de pautas expresivas y respuestas emocionales manifiestas. Estas similitudes entre ambos diagnósticos han generado una controversia sobre la validez de la diferenciación entre ambos, llegando a sugerir la posibilidad de que la personalidad esquizoide se sitúe en un extremo del espectro autista, de tal forma que el niño con un trastorno esquizoide de la personalidad presentaría un cuadro sintomático cualitativamente similar al del niño con SA pero de menor severidad (Wolf, 2000). Es importante señalar que aunque se puede llegar a hacer diagnósticos de personalidad en menores cuando este patrón es muy rígido y

persistente así como escasamente adaptativo, conviene ser cauto debido a que la personalidad se encuentra también en proceso de desarrollo.

- El Déficit de Atención y/o Hipercinético (TDAH) es una entidad independiente del SA, en cambio ambos tienden a presentarse asociados con una frecuencia significativamente alta (Gillberg & Ehlers, 1998). Las diferencias principales son que en el caso del trastorno por déficit de atención y/o hipercinético las dificultades sociales son secundarias al patrón característico de inatención y como consecuencia de una falta de internalización de las reglas de autorregulación de conducta necesarias. El desarrollo de ambos trastornos sigue caminos divergentes, y el perfil cognitivo también es diferente (Andersen, Hovik, Skogli, Egeland, & Oie, 2013; Paloscia et al., 2013).

- El Trastorno de Gilles de la Tourette pese a ser fácil de distinguir del SA en general, con frecuencia existen en comorbilidad.

- Condiciones clínicas como la Depresión y la Ansiedad Social presentan un solapamiento sintomático con el SA que puede convertirse en una fuente de errores diagnósticos. En el caso de la *depresión* se puede diferenciar del SA en el periodo inicial de manifestación sintomática y el curso de desarrollo de la patología (Fitzgerald & Corvin, 2001). El trastorno depresivo tiende a darse en el periodo de la adolescencia y no en la infancia primaria, a diferencia del SA, y provoca un cambio significativo sobre el funcionamiento general del individuo. Por otro lado, en el caso de la *ansiedad social* definida por la Asociación Americana de Psiquiatría (1994) como un marcado y persistente miedo a las situaciones en las que la persona tiene que exponerse a la valoración de gente desconocida, temiendo hacer el ridículo o decir algo que sea humillante. El niño con el SA presenta gran preocupación y problemas de interacción, tanto en situaciones novedosas como en las conocidas o familiares, pero tiene una mejor comprensión de la naturaleza de las relaciones sociales, y aunque acompañadas de ansiedad, sus interacciones sociales son más adecuadas. Estas alteraciones sociales están presentes desde la primera infancia, a diferencia de la fobia social que suele darse en los primeros años de la adolescencia. Por otro lado, los niños con trastorno de ansiedad social no presentan conductas repetitivas ni intereses restringidos típicos del SA (Szatmari, Bartolucci, Bremner, Bond, & Rich, 1998).

- En algunas ocasiones también se pueden presentar dudas con respecto al Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC). En ambos casos puede aparecer una fijación en rutinas,

patrones ritualizados (verbales o no verbales), resistencia al cambio, e intereses restrictivos con intensidad desmesurada, que dificultan la diferenciación de los rituales, estereotipias y adherencia de las rutinas de los pacientes con SA, de las obsesiones y compulsiones propias de los TOC. Las principales diferencias entre ambos diagnósticos son en primer lugar, el periodo de manifestación, si los intereses restrictivos y los comportamientos ritualistas se presentan conjuntamente con alteraciones en socio-comunicación, y han estado presentes desde la primera infancia, es más probable que sean parte del SA. En cambio, el diagnóstico de TOC cobra más sentido cuando ya en la pre-adolescencia, juventud o vida adulta, marca un antes y un después en el funcionamiento psicosocial de la persona. En segundo lugar, en el caso del SA los patrones de comportamiento, intereses o actividades restringidas y repetitivas constituyen una experiencia placentera, intrínsecamente motivante y reforzante, en cambio en las personas con TOC las obsesiones y compulsiones suelen ser percibidas como intrusivas y no placenteras, cuyo objetivo es reducir o eliminar el pensamiento obsesivo amenazante.

- El SA debería diferenciarse claramente de la *Esquizofrenia*. Desde que se describió el autismo, su continuidad con la esquizofrenia ha sido una cuestión de debate, (California Department of Developmental Services, 2002). Antes de la publicación del DSM-III (American Psychiatric Association, 1980), los niños autistas eran diagnosticados dentro de la esquizofrenia infantil. Estudios iniciales sugirieron un vínculo entre el SA y la esquizofrenia, así como un incremento en el riesgo de desarrollar un trastorno psicótico en individuos con el SA (Tantam, 1988). Sin embargo, ya desde la versión III del DSM, gracias a los influyentes trabajos de Rutter (1972) y de Kolvin (1971), se diferenciaron en dos categorías nosológicas muy diferentes el autismo y la esquizofrenia. Otros estudios también han puesto de relieve que este postulado de continuidad entre ambos trastornos propuesto en el pasado es incorrecto (Klin & Volkmar 1997). El diagnóstico diferencial principal se basa en el cuadro clínico, que en el autismo se centraría alrededor de las dificultades en la reciprocidad social (Constantino, 2011), y en la esquizofrenia en un trastorno en el criterio de realidad (Liddle, 1987).

Hay otros dos diagnósticos, muy utilizados en Psicología como entidades con suficiente validez clínica y terapéutica, pero no incluidos en las clasificaciones de los

trastornos mentales, que se consideran trastornos neuropsicológicos del desarrollo, el Trastorno Semántico-Pragmático del Lenguaje y el Trastorno del Aprendizaje no Verbal:

- La validez diagnóstica del Trastorno Semántico-Pragmático del Lenguaje es cuestionable a día de hoy, pese a que los especialistas del lenguaje la emplean con frecuencia en la práctica clínica. El diagnóstico implica un desarrollo adecuado de los aspectos estructurales del lenguaje, mientras que el desarrollo semántico y la comunicación pragmática se muestra gravemente afectada. Sobre la diferenciación de ambos diagnósticos existen datos contradictorios. Autores como Gagnon, Mottron & Joannette, en 1997 señalaron la ausencia de evidencia empírica que apoye la diferenciación entre ambas condiciones clínicas. En cambio Bishop & Norbury, en 2002 concluyeron tras un estudio comparativo, la posibilidad de existir un trastorno semántico-pragmático con independencia de la existencia de un trastorno del espectro autista.
- El Trastorno de Aprendizaje no Verbal o del Hemisferio Cerebral Derecho (TANV) (Rourke, 1989). En numerosas ocasiones se ha puesto de manifiesto la sorprendente similitud de este trastorno con el patrón conductual y las habilidades adaptativas del SA. Investigaciones en neuropsicología han mostrado una alta proporción de sujetos con el SA que presentan las mismas deficiencias neuropsicológicas propias del perfil cognitivo del TANV (deficiencias en la organización visoespacial, coordinación motora, resolución de problemas no verbales, y la percepción táctil), así como un muy buen rendimiento en tareas que implican capacidad y memoria auditiva. Ambas categorías (SA y TANV) no son excluyentes, y muchos pacientes con SA presentan un perfil neuropsicológico de TANV.

1.1.4. Controversia: Síndrome de Asperger y autismo de alto funcionamiento

Durante muchos años ha existido en la comunidad científica un debate abierto sobre si el autismo de alto funcionamiento (AAF) y el SA constituían dos entidades diferenciadas, o si por el contrario eran grados diferentes del mismo continuo (Schopler & Mesibov, 1998; Tonge, Brereton, Gray & Einfeld, 1999).

Gillberg et. al., durante la década de 1980 y principios de los 90 quisieron profundizar en la manifestación sintomática, así como en la etiología del SA, intentando

clarificar su estatus nosológico y su relación con otros trastornos infantiles, especialmente con el autismo. Establecieron seis criterios diagnósticos proporcionando la primera definición operativa para el diagnóstico del SA: 1) déficit en la interacción social; 2) dificultades o alteraciones del lenguaje; 3) desarrollo de un repertorio repetitivo y restrictivo de intereses y actividades; 4) imposición de rutinas e intereses; 5) disfunción de la comunicación no-verbal; y 6) anomalías en el desarrollo motor. Afirman en 1991 que no se pueden establecer conclusiones definitivas sobre el estatus nosológico del SA como entidad distintiva del autismo (Guillberg, 1991).

Szatmari, Bartolucci, Bremner, Bond, & Rich (1989), a diferencia de los modelos anteriores, definen un modelo jerárquico de diagnóstico en el que el autismo y el SA no son diagnósticos compatibles. Define el SA de acuerdo a cinco criterios cuantificables: 1) aislamiento social; 2) trastorno en la interacción social; 3) trastorno de la comunicación no-verbal; 4) lenguaje idiosincrásico y excéntrico; y 5) la exclusión de los criterios de diagnóstico según el DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987) de autismo infantil. Esto suponía fundamentalmente que AAF y SA se diferenciaban fundamentalmente por la presencia o ausencia (respectivamente) de déficit cognitivos o retrasos del lenguaje en los 3 primeros años de vida.

Con el fin de subsanar esta situación en el ámbito clínico y evitar problemas metodológicos en los estudios de investigación, varios equipos internacionales de investigación clínica plantearon la necesidad de resolver de forma empírica el problema de la ambigüedad diagnóstica del SA. El estudio de Volkmar, Klin, Siegel, Szatari, Lord, & Campbell (1994), aportaba evidencia empírica de variables clínicas discriminativas entre el SA, el autismo y la categoría trastorno del desarrollo no especificado. Estos datos serían los que finalmente apoyasen la decisión de incluir el SA en los manuales oficiales del DSM-IV y CIE-10 (American Psychiatric Association, 1994; World Health Organization, 1992) como categoría diagnóstica independiente. El objetivo principal de su inclusión como categoría diagnóstica, fue lograr un consenso entre investigadores y clínicos para facilitar una definición única y operativa, que proporcionara consistencia en el diagnóstico, así como fiabilidad a la hora de interpretar los datos empíricos procedentes de los estudios de investigación. No obstante, la decisión de incluir el SA en los sistemas de clasificación oficial como entidad distintiva del autismo, recibió numerosas críticas.

Teniendo en cuenta los manuales clasificatorios previos, DSM-IV-TR y CIE-10, por convención, si una persona cumplía criterios diagnósticos de autismo y tenía un

cociente intelectual (CI) dentro del rango de la normalidad (o superior), se diagnosticaba de AAF. Por el contrario, si una persona cumplía todos los criterios para el AAF con excepción de una alteración en el desarrollo comunicativo (la persona no presentaba historia de retraso o alteraciones en el lenguaje) se diagnosticaba de SA. A menudo la distinción clínica entre AAF y SA se hacía en términos de gravedad y de expresión cualitativa del criterio. Ambos se caracterizaban por déficits en la interacción social, deterioradas habilidades de comunicación, así como comportamientos raros e inusuales. Sin embargo, el SA presentaba déficits motores más pronunciados, la detección sería más tardía, y los déficits sociales estarían presentes sin un gran deterioro del habla ni del lenguaje (Frith, 1991). Algunos autores consideraban que en el caso de SA no había una ausencia de intención comunicativa (más propia del autismo) sino una inadecuación en la comunicación social.

Muchos expertos cuestionaban el criterio de “ausencia de retraso en el lenguaje” como elemento clave para el diagnóstico diferencial; los criterios internacionales de clasificación en ese momento vigentes generaban cierta confusión, ya que bastaba con utilizar “palabras a los dos años” y “frases comunicativas a los tres”, para tipificar como “normal” el desarrollo del lenguaje; no reflejando la complejidad de un posible retraso en el lenguaje y la comunicación (http://iier.esciii.es/autismo/pdf/aut_16ra.pdf).

Finalmente cabe señalar que el concepto “alto nivel de funcionamiento” no estaba aceptado como tal en los manuales clasificatorios. La diversidad en la interpretación del término desaconsejaba su uso hasta que se estableciera una definición que fuera válida, fiable y útil (http://iier.esciii.es/autismo/pdf/aut_16ra.pdf).

Autores como Gillberg y Ehlers que no suscribían completamente los criterios diagnósticos propuestos por el DSM, en el año 1998 enunciaron cuatro áreas principales en las que existía controversia en la distinción de diagnósticos:

1. *Funcionamiento cognitivo*: el SA se consideraba un tipo de autismo que no presentaba ninguna incapacidad en el aprendizaje, siendo útil esta distinción desde un punto de vista diagnóstico para hacer una distinción. Pero es importante señalar que el propio Asperger, dijo que podía haber situaciones inusuales en las que una persona con SA presentara problemas de aprendizaje.
2. *Destrezas motoras*: la gran mayoría de los niños con diagnóstico de SA experimentaban dificultades en la coordinación y control de las destrezas motoras finas.

Sin embargo, algunos niños con autismo de alto funcionamiento también presentaban dificultades en esas áreas.

3. *Desarrollo del lenguaje*: ambos manuales diagnósticos, CIE-10 y DSM-IV, establecían que para diagnosticar el SA, el desarrollo del lenguaje debía ser normal. Sin embargo, las descripciones originales del trastorno establecían que las peculiaridades del habla y lenguaje eran un rasgo principal del SA. Es en el caso de los niños con diagnóstico de autismo de alto funcionamiento donde se indicaba en los manuales diagnósticos (con el criterio D de presencia de alteraciones cognitivas o de lenguaje en los 3 primeros años de vida) que tenían un retraso significativo del lenguaje.

4. *Edad de comienzo*: un diagnóstico de AAF y uno de SA podía ser hecho en un mismo individuo en diferentes etapas de desarrollo. En ocasiones un niño era diagnosticado de AAF en la infancia y el diagnóstico era posteriormente cambiado a SA. Algunos profesionales que realizaban diagnósticos eran de la opinión de que el SA no podía ser diagnosticado antes de que el niño comenzara en la escuela. Sin embargo, esto es porque algunas áreas, como los déficits en las destrezas sociales, no podían manifestarse hasta que la exigencia social así lo requería.

Volkmar & Klin (2000), destacan que las pautas de diagnóstico acordadas para el SA no aportaban una alta precisión diagnóstica. En primer lugar, porque no contaban con criterios discriminativos con respecto al autismo en las áreas nucleares de la interacción social y el patrón restrictivo de conductas, y en segundo lugar, porque el diagnóstico de SA exigía que el desarrollo durante los tres primeros años de vida del niño debía ser adecuado (excepto el desarrollo social), lo cual hacía que casos con la misma presentación en evolución (de SA clásico), pero que presentaban un retraso inicial en el desarrollo del lenguaje o en la adquisición de habilidades de autosuficiencia, recibieran un diagnóstico diferente, en este caso de autismo.

Finalmente con la aparición del manual diagnóstico DSM 5 (American Psychiatric Association, 2013) el diagnóstico de Síndrome de Asperger se elimina como categoría independiente, formando parte de los TEA, acabando así con la distinción entre SA y AAF, dado que no existe suficiente evidencia como para establecer subcategorías.

1.1.5. TEA sin discapacidad intelectual según DSM 5

El DSM 5, a diferencia del DSM-IV y DSM-IV-TR, tiene una diferente estructuración de la organización de los trastornos mentales. El DSM-IV se estructuraba en un sistema multiaxial que describe el funcionamiento del individuo en función de 5 ejes: 1. Trastornos clínicos y otros problemas que pueden ser objeto de atención clínica; 2. Trastornos de la personalidad / Retraso mental; 3. Enfermedades médicas; 4. Problemas psicosociales y ambientales; y 5. Evaluación de la actividad global. El DSM-5, sin embargo, sustituye la clasificación categorial (sistema multiaxial) por un enfoque dimensional basado en el modelo biomédico de los trastornos mentales.

El DSM 5 elimina el concepto de TGD y el resto de subtipos diagnósticos propuestos en el DSM-IV y DSM-IV-TR y los sustituye por el de TEA, incluido dentro de la categoría “trastornos del desarrollo neurológico”. Aparece como novedad en el DSM-5 la posibilidad de establecer unos especificadores clínicos asociados al diagnóstico. En el anexo 3 se presentan de forma detallada los criterios diagnósticos del DSM 5 de los TEA junto con los especificadores clínicos.

1.1.6. DSM-IV vs DSM 5 y diagnóstico TEA sin discapacidad intelectual

Las principales diferencias entre DSM-IV y DSM-5 (Vivanti & Vivanti, 2013):

1. El DSM-IV (1994) incluía al autismo y a sus trastornos asociados dentro de una denominación general TGD; el DSM-5 emplea el término TEA, y lo incluye dentro de la categoría “Trastornos del desarrollo neurológico”.
2. La categoría TGD (DSM-IV) incluía 5 subtipos de autismo: el trastorno autista, el Síndrome de Asperger, el trastorno desintegrativo infantil, el trastorno generalizado del desarrollo no especificado y el Síndrome de Rett. Por su parte el DSM-5 ha sustituido estos subtipos por la categoría general de TEA, en la que el Síndrome de Rett ya no forma parte de este sistema de clasificación. El DSM-5 ya no hace distinción de subtipos y lo que hace es especificar tres niveles de gravedad en los síntomas, en función del nivel de apoyo necesario.

3. Con respecto a los síntomas clínicos, la definición diagnóstica de autismo en el DSM-IV se basaba en la triada del autismo (3 síntomas de base):

- a. Deficiencias en la reciprocidad del lenguaje.
- b. Deficiencia en el lenguaje o en la comunicación.
- c. Repertorio de intereses y actividades restringido y repetitivo.

En cambio el DSM-5 sólo contempla dos criterios o grupos de síntomas:

- a. Deficiencia en la comunicación social (en la que los problemas sociales y de comunicación se combinan).
- b. Comportamientos restringidos y repetitivos.

4. Respecto a los elementos fundamentales para el diagnóstico, los criterios “Deficiencia en la comunicación social” y “Comportamientos restringidos y repetitivos” contemplan los mismos elementos (síntomas) que en el DSM-IV. Sin embargo, hay dos cambios importantes:

- a. Las dificultades en el lenguaje ya no se incluyen en esta categoría como criterio diagnóstico.
- b. El síntoma clínico “sensibilidad inusual a los estímulos sensoriales”, no contemplado previamente en el DSM-IV, se incorpora dentro del criterio “comportamientos repetitivos” del DSM-5.

5. El DSM-IV indicaba entre los criterios diagnósticos que los síntomas del autismo debían aparecer antes de los 36 meses de edad; en su lugar el DSM-5 proporciona una definición más amplia en la que: “los síntomas deben presentarse desde la infancia temprana, aunque pueden no manifestarse plenamente hasta que la limitación de las capacidades impide la respuesta a las exigencias sociales”.

6. El DSM-5 incluye una nueva etiqueta diagnóstica “trastornos de la comunicación social”, dentro de la categoría “deficiencias en el lenguaje”; en aquella, los criterios diagnósticos se solapan en parte con los de TEA. Los niños con un diagnóstico de trastorno de la comunicación social presentan una deficiencia pragmática y un problema de la utilización social de la comunicación verbal y no verbal. Sin embargo, la presencia de intereses obsesivos y de comportamientos repetitivos excluye la posibilidad de un diagnóstico de trastorno de la comunicación social, lo que hace que la presencia de comportamientos repetitivos o restringidos (y/o sensoriales) se convierta en esencial para el establecimiento de un diagnóstico de autismo.

Los argumentos en los que el grupo de trabajo de autismo del DSM-5 ha basado las decisiones de los cambios en los criterios diagnósticos de autismo, y que se derivan fundamentalmente de los trabajos de campo, opiniones de expertos e investigaciones se resumen a continuación: la distinción entre los subtipos empleados en el DSM-IV pueden variar al cabo del tiempo, así como en función del entorno en el que se realice el diagnóstico; las diferencias en las competencias sociales y cognitivas entre subgrupos se definen mejor en términos de un continuum que en subtipos diferenciados; existen pocas pruebas diferenciadoras entre el riesgo genético de las personas afectadas por un trastorno autista y las personas que tienen Síndrome de Asperger, siendo las conclusiones de las investigaciones biológicas poco concluyentes a la hora de aportar pruebas de una diferencia real entre el riesgo genético para las personas que tienen una u otra condición; en el DSM-5 para el diagnóstico de TEA se otorga mayor importancia al criterio de presencia de comportamientos repetitivos, eliminando los criterios de lenguaje, basándose en la aparición temprana de los mismos en el desarrollo de los niños con autismo. Se ha incorporado una nueva categoría diagnóstica, los trastornos de la comunicación, debido a que algunos niños presentan déficits en la utilización social de la comunicación sin presencia de comportamientos repetitivos (Rapin & Allen, 1983). Por otra parte, los especificadores clínicos que proporciona el DSM- 5 que permiten ordenar los trastornos en función de la gravedad y apoyos que necesitan, se corresponde más con la visión basada en los derechos de la Convención de Naciones Unidas sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad (CNUDDP).

Pese a su reciente publicación en el 2013, el DSM-5 cuenta con algunas críticas como consecuencia de los cambios realizados en lo que autismo se refiere con respecto a versiones previas del DSM. En primer lugar, cabe destacar que la definición de TEA en el DSM-5 corre el riesgo de excluir a personas que previamente hubieran sido diagnosticadas de autismo, privándoles de acceso a servicios necesarios. Hay estudios que han demostrado que un porcentaje significativo (10-40%) de personas que cumplían criterios DSM-IV para autismo ya no cumplen los nuevos criterios propuestos por el DSM-5 (Vivanti et al., 2013; Volkmar & Reichow, 2013). En segundo lugar, existen dudas en cuanto a la introducción del nuevo diagnóstico de trastornos de la comunicación social; no se sabe hasta qué punto este diagnóstico está ligado al autismo, y persisten las dudas en cuanto a su utilidad para estrategias de tratamiento, y si las personas diagnosticadas de este trastorno podrán tener acceso a los servicios adaptados a su trastorno. Finalmente, con respecto a la introducción

del Síndrome de Asperger en la categoría de los TEA sin distinción, se ha argumentado que socava una identidad que habían adquirido las personas con este trastorno.

1.1.7. Epidemiología

Las tasas de prevalencia de cualquier trastorno dependen, entre otros aspectos, de cómo se defina el mismo (sistema de clasificación operante en el momento del estudio de la prevalencia), cómo se establezca el diagnóstico (con criterios clínicos o mediante entrevistas estructuradas), quien establezca el diagnóstico (clínicos formados de forma completa en una disciplina o personas entrenadas en la administración de un instrumento diagnóstico) y dónde se realice (entorno rural versus urbano, clínico, comunitario, etc.).

El autismo ha sido considerado hasta recientemente un trastorno raro, que afectaba a menos del 0.05% de la población (Fombonne, 2009; Gillberg, 1983; Wing & Potter, 2002; Wing, Yeates, Brierley, & Gould, 1976). Sin embargo, actualmente se acepta que la prevalencia vida es de al menos un 1% tanto en jóvenes como en adultos (Baird et al., 2006; Brugha et al., 2011). Estudios recientes hablan de un incremento en la prevalencia de los TEA, con datos provenientes de estudios como los del Centro de Control y Prevención de las Enfermedades de Estados Unidos, que estima que la prevalencia de los TEA ha alcanzado un 2% (Blumberg, Bramlett, Kogan, Schieve, & Jones, 2013) o un estudio poblacional riguroso realizado en el sur de Corea que estima una prevalencia del 2.6% (en edades comprendidas entre los 7-12 años) (Kim et al., 2011). Sin embargo, estos últimos datos son cuestionados con información proveniente de otras fuentes (Lundstrom, Reichenberg, Anckarsater, Lichtenstein, & Gillberg, 2015).

En general, las estimaciones de las que se disponen proceden de estudios referidos al conjunto de los TEA, donde se establecen porcentajes de pacientes con distintos niveles de capacidad intelectual, o están referidas al diagnóstico de Síndrome de Asperger. Tradicionalmente, hasta hace una década, se hablaba de que un 70% de las personas con autismo tenía retraso mental (RM) (denominación que se utilizaba para la discapacidad intelectual hasta la clasificación del DSM-IV). Sin embargo, estudios más recientes han dado cifras de un 30-60 % de las personas con autismo con discapacidad intelectual (Baio, 2014; Volkmar et al., 2014). Fombonne (2005), tras una revisión exhaustiva de estudios previos fijó la tasa de prevalencia del SA en 2,6/10.000 casos, con una ratio hombre/mujer de 5,5/1. Más recientemente en un estudio de campo Fombonne, Zakarian, Bennett, Meng,

& McLean-Heywood en 2006, reportaron una prevalencia de 10,1/10.000 de casos con SA en Canadá.

Respecto al porcentaje de personas con trastorno del espectro autista y sin discapacidad intelectual (TEA-SDI), estudios han encontrado que cuando se comparan los diagnósticos obtenidos mediante DSM-IV-TR y DSM 5, el DSM 5 eran menos sensible para identificar aquellos pacientes que disponían de un diagnóstico de SA y de AAF (Mattila et al., 2011). En esta misma línea Frazier et al., (2011) encontraron que el aumento en especificidad del DSM 5 disminuía el número de falsos positivos, no obstante el 12% de las personas menos graves (aquellos con diagnóstico de SA y niñas) no se identificarían (Frazier et al., 2012).

Los resultados observados de tasas más altas de autismo en los últimos años han llevado a la preocupación de que la prevalencia de este trastorno se haya incrementado. Esta preocupación contrasta con las interpretaciones del aumento de prevalencia que señalan cambios en los criterios diagnósticos, el uso adecuado de los criterios diagnósticos, la realización de mejores valoraciones clínicas, y una mayor concienciación y conocimiento por parte de los profesionales y padres (Baird et al., 2006; Williams et al., 2005; Wing & Potter, 2002). Un artículo en *Nature* (Weintraub, 2011) explicaba de forma clara la contribución de los distintos motivos al aumento de tasa reportada de autismo. Del mismo modo, Lundström et al., (2015) en un artículo publicado recientemente, argumentan que el incremento que se encuentra en los estudios de prevalencia de autismo no se corresponde con la evidencia de un incremento de la prevalencia del fenotipo de autismo. Afirma que este incremento se debe a aspectos muy diferentes. En primer lugar, apunta que los incrementos encontrados en la prevalencia, coinciden con periodos de modificación de criterios diagnósticos, en algunos casos con criterios más laxos (Wing & Potter, 2002) lo que consecuentemente afecta a los resultados de los estudios obtenidos (Hansen, Schendel, & Parner, 2015; Wazana, Bresnahan, & Kline, 2007). En segundo lugar, que un tercio del aumento de la prevalencia de los TEA entre 1996 y 2004 podría atribuirse a un problema de “sustitución de diagnósticos” (Coo et al., 2008), teniendo en cuenta que el incremento del diagnóstico de autismo ha ido en paralelo al descenso en el diagnóstico de trastornos del aprendizaje y la discapacidad intelectual (King & Bearman, 2009; Shattuck, 2006). En tercer lugar, la prevalencia es también sensible a los patrones de referencia y la disponibilidad de servicios (Shattuck, Grosse, Parish, & Bier, 2009). Finalmente, las

diferencias metodológicas de los registros oficiales dan lugar a enormes variaciones en la prevalencia de similares zonas geográficas (Blenner & Augustyn, 2014).

1.1.8. Tratamiento para personas con TEA sin discapacidad intelectual

Existe una gran controversia tanto respecto al tratamiento como a las estrategias educativas y de terapia conductual apropiada en los TEA. En lo que sí que existe acuerdo es en que el tratamiento debe basarse en una concepción multidisciplinar y aplicarse de un modo intensivo, así como que debe instaurarse precozmente (Fuentes-Biggi et al., 2006; Masson, 1993; Volkmar et al., 2014).

Los niños con TEA presentan dificultades desde edades tempranas, cuando comienza el desarrollo de funciones más complejas como la capacidad para comprender a los demás como personas dotadas de mente (Teoría de la Mente (ToM)), funciones de comunicación y lenguaje, comprensión de símbolos y flexibilidad cognitiva (Mulas et al., 2010). Esto hace que sea primordial la atención temprana, definida por el Libro Blanco de la Atención Temprana (2000) como: *conjunto de intervenciones dirigidas a la población de 0 a 6 años, a la familia y al entorno, que tienen por objetivo dar pronta respuesta a las necesidades transitorias o permanentes que presentan los niños con trastornos en su desarrollo o que tienen el riesgo de padecerlos.*

Los programas de intervención, pese a las diferentes aproximaciones existentes, están dirigidos a potenciar las diferentes áreas del desarrollo del niño, fomentando la adquisición de mayor independencia en las actividades de la vida diaria (Sandall, Hemmerter, Smith & McLean, 2005). Se han empleado y emplean diversos modelos de intervención en los TEA. Las intervenciones biomédicas han tratado de desarrollar tratamientos que permitan tratar los síntomas nucleares del autismo, pero hasta la fecha ninguno de estos tratamientos ha demostrado eficacia científicamente probada. No obstante, a día de hoy sí que existen algunos fármacos que han conseguido tratar los síntomas y enfermedades que suelen aparecer asociadas a los TEA, como es el caso de la risperidona y el aripiprazol, aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) (McDougle et al., 2005; Owen et al., 2009). Por su parte, pese a la ausencia de eficacia demostrada, la medicina complementaria y alternativa ha empleado dietas de exclusión libres de gluten o caseína (Christison & Ivany, 2006; Milward, Ferriter, & Calver, 2004),

así como suplementos dietéticos o vitamínicos (Amminger et al., 2007; Findling et al., 1997; Kern et al., 2001).

Con respecto a las intervenciones psicoeducativas se encuentran las intervenciones conductuales que se basan en enseñar al niño nuevos comportamientos y habilidades (Lovaas, 1987, 2003); intervenciones evolutivas que enseñan al niño técnicas sociales y de comunicación; intervenciones basadas en terapias en las que trabajan dificultades específicas, centradas generalmente en el desarrollo de habilidades sociales, de comunicación o de desarrollo psicomotor; e intervenciones basadas en la familia que proporcionan entrenamiento, información y soporte a todos los miembros de la familia (Programa Hanen (McConachie, Trandle, Hammal, & Le Couteur, 2005)). Sin embargo, las intervenciones que han demostrado ser más eficaces son las denominadas “combinadas”, en las que se combinan elementos de las diferentes intervenciones psicoeducativas mencionadas anteriormente, entre las cuales se encuentra el *modelo SCERTS* (Social Communication, Educational Regulation, Transactional Support) (Prizant, Wetherby, Rubin, Laurent, & Rydell, 2006). Este modelo tiene como principio que el aprendizaje más significativo durante la infancia ocurre en el contexto social de las actividades diarias y de las experiencias; el *modelo TEACCH* (Treatment and Education of Autistic and Related Communication Handicapped Children) (Mesibow & Shea, 2010; Mesibow, Shea, & Schopler, 2005), cuyo modelo teórico fundamental se basa en la teoría de aprendizaje cognitivo-social, y trabaja teniendo en cuenta las habilidades y dificultades neuropsicológicas que comparten las personas con autismo; el *modelo Denver* (Early Start Denver Model) (Rogers & Dawson, 2010) cuyo programa abarca la intervención en las áreas de comunicación (expresiva y comprensiva), socialización, imitación, juego, cognición, motricidad fina y gruesa, conducta y autonomía; y el modelo LEAP (Learning Experiences: an Alternative Program for Preschoolers and Parents) (Strain & Bovey, 2011), cuyo programa va orientado a potenciar las áreas cognitivo-académicas, adaptativas y de autonomía, comunicativas, socioemocionales y de conducta. Por tanto, el tratamiento más útil para las personas con TEA es el basado en el enfoque educativo, que facilita el desarrollo de recursos prácticos, que permita una mejoría en las habilidades sociales y comunicativas, que facilita una mejor adaptación social, aprendizaje, autorregulación y desarrollo vocacional/profesional (Klin et al., 2005). Respecto al SA, Klin & Volkmar, (1997) entre otros, han enfatizado que el enfoque del tratamiento debe adoptar un planteamiento sintomático y de apoyo, no de curación. Los tratamientos más eficaces

parecen ser los individualizados, en los que se tienen en cuenta los intereses, así como el estilo de aprendizaje y que cuentan con la participación y cooperación de los familiares (Klin & Volkmar, 2000; Myers & Jonson, 2007).

1.2. CONCEPTO DE INTELIGENCIA

A pesar del uso frecuente de la palabra inteligencia, no existe un consenso respecto al concepto y a su definición exacta.

La concepción de la inteligencia como un concepto medible surge en el año 1905 de la mano de Alfred Binet y Theodore Simon, quienes bajo el encargo del ministro francés de instrucción pública, creó un test para niños cuyo objetivo era poder identificar a aquellos niños con retraso mental, para poder organizarlos en niveles educativos apropiados para sus necesidades (Wolf, 1980). En 1899, el gobierno francés había promulgado una ley que ordenaba la escolarización obligatoria de todos los niños entre los 6 y los 14 años, y había creado una Comisión para la educación de los estudiantes “retardados”. El test construido por Binet y Simon estaba constituido por pruebas de razonamiento verbal y no verbal de dificultad creciente, en la que un nivel de competencia en determinadas tareas se correspondía con una edad mental determinada. En el año 1916 aparece la versión revisada del test de Binet, conocido como Stanford-Binet (Terman & Merrill, 1937) en el que aparece por primera vez el concepto de cociente intelectual, entendido como la razón entre la edad mental y la edad cronológica.

Los trabajos realizados por Binet llevaron a la polémica de si el término inteligencia era considerado como una dimensión unitaria (visión adoptada por los psicólogos y pedagogos conocidos como monistas) o si por el contrario, estaba constituido por la combinación de diversas habilidades mentales (visión adoptada por los psicólogos y pedagogos pluralistas).

El psicólogo inglés Charles Spearman (1927) fue uno de los grandes defensores de la concepción de la inteligencia como un factor único. Spearman desarrolló un modelo factorial (método estadístico que identifica grupos de factores que guardan relación entre ellos en un test), que le permitió elaborar su teoría factorial de la inteligencia, la cual estaba constituida por un factor único y común a todos los tipos de rendimiento intelectual (factor general o factor g) y un factor específico para cada realización (factor s). En esta misma

línea, el psicólogo Lewis Terman afirma su concepción de la inteligencia como un sólo factor de inteligencia general (Terman, 1975; trabajo original de 1916).

Entre los defensores pluralistas, se encuentra el psicólogo Louis Leon Thurstone (1938), quien criticó la postura propuesta por Spearman, argumentando que existían habilidades intelectuales independientes sin relación entre ellas. Propuso un modelo en el que definió 7 habilidades primarias e independientes a las que denominó: 1. *Fluidez verbal*, entendida como la habilidad para recordar palabras rápidamente; 2. *Comprensión verbal*, que permitía definir palabras rápidamente; 3. *Aptitud espacial*, entendida como la habilidad para reconocer una figura cuya posición en el espacio había cambiado; 4. *Rapidez perceptiva*, que permitía detectar semejanzas y diferencias entre distintos dibujos; 5. *Razonamiento inductivo*, que se correspondía con el pensamiento lógico; 6. *Aptitud numérica*; y 7. *Memoria*. En esta misma vertiente, Joy Paul Guilford (1966) propuso un modelo tridimensional de la inteligencia en el que cada tarea intelectual podría ser clasificada atendiendo a tres características de la misma: contenido, operación mental que implica y producto que resulta de la operación.

Raymond B. Cattell, en 1943 y posteriormente Horn, en 1976, propusieron la distinción entre dos tipos de inteligencia, a las que denominaron, inteligencia fluida (desprovista de toda influencia cultural y de aprendizajes y conocimientos previos) e inteligencia cristalizada (dependiente de la carga cultural y educación recibida e información orientada a la realidad) (Cattell, 1963).

En el año 1918 Robert Yerkes, presidente de la Asociación Americana de Psicología (APA) organiza la comisión “United States Army, Alpha, Beta Testing Program” dirigida a inventar pruebas de inteligencia aplicable en grupo, a las que llamó ARMY ALFA (para reclutas alfabetizados) y ARMY BETA (para reclutas analfabetos o reclutas con malos resultados en la versión ALFA), cuyo objetivo fue clasificar al ejército en función del cociente intelectual, asignando a los reclutas a puestos adecuados a su nivel (Franz, 1982).

La inclusión del componente social a la definición de inteligencia se debe al psicólogo estadounidense Edward Thorndike (1920). Thorndike señala la existencia de tres tipos de inteligencia: la *inteligencia abstracta*, que define como la habilidad para manejar ideas y símbolos tales como palabras, números, fórmulas químicas y físicas, decisiones legales, leyes, etc; la *inteligencia mecánica*, que define como la habilidad para entender y

manejar objetos y utensilios, como armas, barcos, etc; y la *inteligencia social* que define como la habilidad para actuar sabiamente en las relaciones humanas.

Es en el año 1939 cuando el psicólogo estadounidense David Wechsler elabora la escala Wechsler-Bellevue para evaluar los procesos intelectuales de adolescentes y adultos presentándose como una alternativa a la escala de Standfor-Binet. En 1949, adaptó la escala a menores, dando como resultado la “Escala de inteligencia Wechsler para niños”. Posteriores adaptaciones (tanto para niños como para adultos) son ampliamente utilizadas hoy en día en la práctica clínica, educativa y de investigación.

Posteriormente, se han ido proponiendo matices o alternativas a la medida de la inteligencia en base a test que evaluaban habilidades de los sujetos individuales, sin referencia al contexto social o cultural. Lev Vygotski, en 1978 estableció que el estudio de la inteligencia se ve condicionado por las diferencias entre las culturas y las prácticas sociales, más que por las diferencias individuales. En 1985, Robert Sternberg perteneciente a la corriente de estudio de la inteligencia que tiene en cuenta los contextos en los que viven y desarrollan las personas, propone una teoría muy influyente (Sternberg 1985) en la que sostiene que “la inteligencia está constituida por la sensibilidad que poseemos para reaccionar a los acontecimientos variables que nos rodean”. Esta tendencia contextualizadora es contrabalanceada por nuevos enfoques en los que el estudio de la inteligencia se centra en la relación de la persona con las cosas, con los objetos, en su ambiente inmediato, no teniendo en cuenta las estructuras ni valores de un contexto o cultura (Resnick, Levine, & Teasley, 1991). Es en este contexto teórico cuando surge la Teoría de las Inteligencias Múltiples de Robert Gardner. La Teoría de las Inteligencias Múltiples tiene en cuenta las diferencias surgidas en los perfiles de inteligencia de las personas, teniendo en cuenta información creciente que muestra que el cociente intelectual correlaciona mucho con el éxito académico, pero muy poco con el éxito personal y profesional, e introduce los últimos hallazgos neurológicos, evolucionistas y transculturales. Parte del planteamiento de la inteligencia en boga que la conceptualiza como la capacidad de adaptación de las personas a la vida, al entorno, la consecución de logros y la realización personal (Gardner, 2001). Cada inteligencia estaría marcada por un tipo de habilidad, innata aunque educable, explicada como la capacidad de resolver problemas o elaborar productos que sean valiosos para una o más culturas. Cada inteligencia se supondría relativamente independiente de las demás, de manera que el nivel de competencia en una no marcaría una tendencia de competencia en las otras.

Las inteligencias múltiples propuestas por Gardner fueron inicialmente: 1. *Inteligencia lingüística* (responsable del lenguaje oral y otros sistemas de comunicación); 2. *Inteligencia musical* (encargada de la creación, comunicación y comprensión de símbolos musicales); 3. *Inteligencia lógico-matemática* (utilización y creación de relaciones y símbolos abstractos); 4. *Inteligencia espacial* (procesamiento y elaboración de información visual); 5. *Inteligencia interpersonal* (habilidades relacionadas con el reconocimiento y distinción de los sentimientos, las convicciones y las intenciones de los demás); 6. *Inteligencia intrapersonal* (capacidad para conocerse mejor y lograr un buen discernimiento entre los propios sentimientos y procesos internos). Después describió otras inteligencias, y además señaló que el número de inteligencias no es cerrado sino que pueden irse descubriendo más.

En 1990 Salovey y Mayer utilizan la Teoría de las Inteligencias Múltiples y acuñan el término *inteligencia emocional* (Salovey & Mayer, 1990). Estructuran su concepto de inteligencia emocional basándose en las inteligencias intrapersonal e interpersonal propuestas por Gardner. Estos autores definen en su modelo (Mayer & Salovey, 1997), la *inteligencia emocional* como la habilidad para procesar la información afectiva, utilizando ésta para guiar nuestras actividades cognitivas, centrar nuestra atención o focalizar nuestra energía para la solución de problemas (Salovey, Mayer, & Caruso, 2002).

A lo largo del siglo XX se sucedieron numerosas teorías sobre la inteligencia, algunas de las cuales se han resumido en este apartado. Para finalizar, por su especial interés de integración, se señala el estudio llevado a cabo por John B. Carroll en 1993 que analizó la mayoría de los trabajos realizados en el siglo XX sobre inteligencia. John B. Carroll elaboró la Teoría de los Tres Estratos en la que describe una estructura jerárquica de la inteligencia. Los estratos que identifica son: 1. *Primer estrato (I)*: más concreto y específico en el que incluye aptitudes mentales primarias (inducción; visualización; razonamiento cuantitativo, comprensión del lenguaje, etc.); 2. *Segundo estrato (II)*: que se corresponde con factores con mayor grado de generalidad que el estrato (I) (inteligencia fluida, inteligencia cristalizada, memoria y aprendizaje, percepción visual o aptitud visoespacial, percepción auditiva, capacidad de recuperación, velocidad cognitiva, velocidad de toma de decisiones y velocidad psicomotriz); 3. *Tercer estrato (III)*: es el más general de todos y se refiere a un único factor de inteligencia general al que denomina 3G (similar al factor g de Spearman).

Dentro de los estudios de inteligencia cabe señalar el interés causado por estudiar su posible relación con las funciones ejecutivas. Este interés ha llevado a la creación de una línea de investigación que trata de ver la posible relación entre los test psicométricos que miden inteligencia y los que miden rendimiento en funcionamiento ejecutivo. Estos estudios se describirán de forma más exhaustivas más adelante.

1.2.1. Discapacidad intelectual vs retraso mental

La terminología utilizada para nombrar a las personas con una inteligencia por debajo de lo normal ha sufrido muchos cambios en los últimos cien años, derivados fundamentalmente por estigmatización de los conceptos al uso en cada momento. Términos como idiocia u oligofrenia fueron descartados en la medida que adquirirían un uso popular peyorativo. Lo mismo sucedió recientemente con el término retraso mental y su sustitución por discapacidad intelectual, siendo de nuevo la principal razón para el cambio en la terminología el carácter peyorativo del significado de retraso mental. A continuación se hace un breve recorrido sobre la evolución y cambio de terminología al respecto.

El término retraso mental (RM) fue desarrollado por la Asociación Americana de Retraso Mental (AAMR) en 1992 en su 9ª edición (Luckasson et al., 1992) y apareció en el DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) dentro de los trastornos de inicio en la infancia, niñez y adolescencia. El concepto de RM estaba constituido por un bajo CI y déficits adaptativos. En esta concepción se enfatizaba la idea de que el RM no era una característica innata de la persona, sino el resultado variable de la interacción entre las capacidades intelectuales de la persona y el ambiente (concepción basada en el modelo biopsicosocial). Los criterios diagnósticos del DSM-IV eran: 1. Inteligencia por debajo del promedio (dos desviaciones estándar por debajo de la media en test estandarizados); 2. Deterioro de la capacidad adaptativa; 3. Inicio antes de los 18 años. Se consideraba una limitación en las capacidades adaptativas si existía un déficit en al menos dos de las siguientes áreas, en comparación con los niños de su misma edad y cultura: comunicación, habilidades sociales e interpersonales, autocuidado, vida doméstica, autocontrol, habilidades académicas básicas (lectura, escritura y matemáticas básicas), el trabajo, el ocio y la salud y seguridad (Anexo 4).

La AAMR, en su 10ª edición, siguió manteniendo el término de RM dando la siguiente definición: “*retraso mental es una discapacidad caracterizada por limitaciones*

significativas en el funcionamiento intelectual y la conducta adaptativa, tal como se ha manifestado en habilidades prácticas, sociales y conceptuales. Esta discapacidad comienza antes de los 18 años” (Luckasson et al., 2002).

En el año 2001, la nueva clasificación internacional de la discapacidad de la OMS (Organización Mundial de la Salud, 2001), coherente con las nuevas concepciones y teorías de la época actual, propone cambiar el término de RM por el de discapacidad intelectual.

La propia AAMR aunque hace hincapié en que RM y discapacidad intelectual son sinónimos, en el año 2007 cambió su nombre al de Asociación Americana de Discapacidades Intelectuales y del Desarrollo (AAIDD).

La AAIDD recoge en su 11ª edición (2010) la siguiente definición de discapacidad intelectual: *“La discapacidad intelectual se caracteriza por limitaciones significativas tanto en funcionamiento intelectual, como en conducta adaptativa, tal y como se ha manifestado en habilidades adaptativas, conceptuales y prácticas. Esta discapacidad se origina antes de los 18 años*” (American Association on Mental Retardation, 2011).

El DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) siguiendo los planteamientos propuestos por la OMS en su clasificación de la discapacidad y por la AAIDD, cambia la denominación de RM del DSM-IV por el de discapacidad intelectual, añadiendo además la nueva conceptualización de habilidades adaptativas divididas en conceptuales, sociales y prácticas. La nueva definición del DSM-5 incluye los tres criterios básicos ya utilizados previamente: 1. Déficits en el funcionamiento intelectual; 2. Déficits en el funcionamiento adaptativo; 3. Inicio en el desarrollo (nueva formulación ya que anteriormente era inicio antes de los 18 años). En el DSM 5 se requiere una especificación en función de la gravedad que en este caso se hace en función del funcionamiento adaptativo, no en función del cociente intelectual, como se hacía en el DSM-IV-TR. Este cambio se basa en que es el funcionamiento adaptativo el que determina el nivel de apoyos necesarios, y al hecho demostrado de que las medidas de CI son menos válidas para determinar apoyos, sobre todo en los valores más bajos de CI (Anexo 5).

Por su parte, el sistema de clasificación CIE-10 (World Health Organization, 1992) continúa con el uso del término RM, teniendo previsto su sustitución por el de discapacidad intelectual en su próxima versión (CIE-11) prevista para el año 2018 (<http://www.who.int/classifications/icd/revision/en/>).

1.2.2. Cociente intelectual

Los resultados se basan en la proyección del rango medio del sujeto en una campana de Gauss formada por la distribución de los valores posibles para el grupo de edad, teniendo por tanto una puntuación central típica de 100 y una desviación típica de 15, que corresponde al valor promedio de la población. Se considera que aquellas personas que se sitúan dos desviaciones típicas por debajo de la media se ubican en la franja de discapacidad intelectual (psicométrico), con un CI menor o igual a 70. A pesar de esta consideración puramente psicométrica, de acuerdo con los criterios diagnósticos de la OMS y de la Asociación Americana de Psiquiatría se requiere además cumplir un criterio adicional de desadaptación (con afectación en al menos dos de las áreas que se enumeran en cada clasificación).

1.2.3. Escalas de inteligencia de Wechsler

Los test de inteligencia proporcionan una medida global del funcionamiento cognitivo y pueden predecir el funcionamiento en diferentes áreas neuropsicológicas (Leckliter & Matarazzo, 1989; Reitan, 1985). Los test de inteligencia más comúnmente empleados son las escalas de inteligencia de Wechsler (Wechsler, 1974, 1997). En la actualidad se dispone de las versiones WAIS-IV y WISC-IV (Wechsler, 2003, 2008), para personas con 16 años o más o menos de 16 años, respectivamente. A continuación se describen las versiones WAIS-III y WISC-R que son las empleadas en el estudio desarrollado en esta tesis doctoral.

1.2.3.1. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-III)

Escala diseñada para evaluar la inteligencia en personas con edades comprendidas entre los 16 y 89 años. A diferencia de la versión previa (WAIS-R) ésta incluye tres pruebas nuevas (*Matrices, Búsqueda de Símbolos y Letras y Números*). Es un instrumento esencial para la evaluación de la capacidad intelectual que se puede emplear en una extensa variedad de contextos, especialmente en el educativo y el clínico.

Dentro del ámbito escolar sirve para:

- Planificación y clasificación escolar.
- Evaluación de problemas de aprendizaje, así como para la detección de casos excepcionales.
- Pronóstico del éxito académico.
- Diagnóstico de casos en los que se requiere una educación especial.
- Dentro del ámbito clínico sirve para:
- Diagnóstico diferencial de los trastorno neurológicos y psiquiátricos cuya definición incluye el funcionamiento intelectual
- Como parte de una exploración completa, orientada a tener un juicio clínico completo (más allá del diagnóstico), útil para el pronóstico y evolución en muchos casos de niños y adolescentes, y a veces, de adultos (se emplea dentro de una evaluación más extensa que implica entrevista clínica, otras pruebas cognitivas, neuropsicológicas y de personalidad). De hecho, en el DSM-IV y CIE-10 se utilizaba un método multiaxial donde, además del diagnóstico psiquiátrico principal (que se situaba en el eje I), se contemplaban aspectos como alteraciones en el desarrollo o personalidad (eje II en la CIE 10 y parte del eje I en la DSM-IV), nivel intelectual (eje III), comorbilidades médicas y problemas sociales.

Otros contextos:

- Procesos de selección de directivos, así como en programas de entrenamiento y desarrollo.
- Investigación clínica, en la que es necesario parrear la muestra de pacientes con los controles en CI, así como emplearla como variable confusora siempre que se estudian variables dependientes susceptibles de verse modificadas por el nivel intelectual, como es el caso de la cognición.

Los subtests que constituyen la batería completa aparecen a continuación por orden de aplicación (Anexo 6):

- *Figuras Incompletas*: en cada elemento el sujeto debe observar un dibujo y nombrar o señalar qué parte importante le falta. Dispone de 20 segundos para cada dibujo. Puntuación máxima: 25.

- Vocabulario: la tarea del sujeto consiste en definir oralmente una serie de palabras que el examinador leerá en voz alta, al tiempo que se le muestran en las tarjetas. Puntuación máxima: 66.
- Clave de Números-Codificación: la tarea consiste en copiar una serie de símbolos que aparecen emparejados cada uno a un número. El sujeto deberá dibujar debajo de cada número el símbolo que le corresponda. La puntuación obtenida vendrá determinada por el número de símbolos correctos dibujados en un tiempo límite de 120 segundos. Puntuación máxima: 133.
- Clave de Números-Aprendizaje Incidental (aplicación opcional): Esta tarea consta de dos partes: Emparejamiento y Memoria libre. Puntuación máxima de Emparejamiento: 18 puntos. Puntuación máxima en memoria libre: 9 puntos.
- Clave de Números-Copia (aplicación opcional): este test se aplica siempre al final de la sesión o sesiones de examen, después del subtest de *Rompecabezas*. Si éste es el último, el sujeto trabaja con los mismos símbolos de la tarea de Codificación de *Clave de Números*, y debe copiar cada símbolo de los recuadros superiores en los recuadros vacíos que tienen debajo. Se trata de medir la velocidad perceptiva y grafomotora. El resultado en esta prueba permite determinar si el sujeto tiene algún déficit que haya podido afectar a su puntuación en *Clave de Números* (codificación). Puntuación máxima: 133 puntos.
- Semejanzas: cada elemento consta de dos palabras que representan objetos o conceptos comunes; la tarea del sujeto es determinar en qué se parecen esos objetos o conceptos. Los elementos se presentan de forma oral. Puntuación máxima: 33.
- Cubos: el sujeto debe reproducir con los cubos que se le entreguen un modelo en dos colores (blanco y rojo), cuya dificultad se incrementa desde diseños simples con sólo dos cubos, a otros más complejos con un máximo de 9 cubos. Puntuación máxima: 68.
- Aritmética: el sujeto debe resolver mentalmente, sin papel ni lápiz, una serie de problemas numéricos y dar la respuesta oralmente en un tiempo límite determinado. Puntuación máxima: 22.
- Matrices: este test consta de cuatro tipos distintos de tareas de razonamiento no verbal: completar, clasificar, analogías y razonamiento serial. El sujeto debe observar una matriz modelo a la que le falta una proporción e identificar cuál de las cinco

opciones propuestas completa la matriz, señalando la opción en el cuaderno o diciendo el número de orden que tenga. Puntuación máxima: 26.

- Dígitos: consta de dos partes de aplicación independiente: *Dígitos en Orden Directos* y *Dígitos en Orden Inverso*. En ambos casos, el examinador lee en voz alta al sujeto una serie de números. En la parte de *Dígitos en Orden Directo* el sujeto deberá repetir la secuencia en el mismo orden en que se ha presentado y en *Dígitos en Orden Inverso* deberá repetirla en orden inverso. Puntuación máxima *Dígitos en Orden Directo*: 16; Puntuación máxima en *Dígitos en Orden Inverso*: 14; Puntuación máxima en Dígitos: 30 (suma de las puntuaciones de *Dígitos en Orden Directo* y *Dígitos en Orden Inverso*).
- Información: el sujeto debe contestar oralmente a una serie de preguntas sobre información objetiva relacionado con sucesos o hechos comunes, objetos, lugares, gente, etc. Puntuación máxima: 28.
- Historietas: cada elemento consta de una serie de tarjetas que ilustran una historieta. Se le presentan al sujeto en un orden determinado y éste tendrá que ordenarlas de nuevo para que cuenten una historia lógica, dentro del tiempo límite estipulado. Puntuación máxima: 22.
- Comprensión: el sujeto debe contestar oralmente a una serie de preguntas cuyas respuestas se relacionan con las experiencias de la vida cotidiana y con la capacidad de comportarse de forma adecuada y consecuente con los valores sociales. Puntuación máxima: 33.
- Búsqueda de Símbolos: en este test el sujeto debe observar dos grupos de símbolos: un grupo clave (compuesto por dos símbolos) y un grupo de búsqueda (compuesto por cinco símbolos). Luego deberá decidir si alguno de los dos símbolos del grupo clave es igual a alguno de los del grupo de búsqueda. Contestará al mayor número de filas posibles en un tiempo límite de 120 segundos. La puntuación directa en este test es el resultado de restar el número de errores del número de aciertos. Los elementos sin contestar no se incluyen en estos cálculos. Puntuación máxima: 60.
- Letras y Números: se leerá una combinación de letras y números y su tarea será repetir la secuencia, primero los números en orden ascendente y luego las letras en orden alfabético. Cada elemento consta de tres intentos, cada uno con sus números y sus letras. Puntuación máxima: 21.

- Rompecabezas: en esta prueba se le presentan al sujeto piezas de rompecabezas que, unidas de forma adecuada, forman objetos comunes. En cada elemento el sujeto debe unir las piezas dentro de un tiempo límite estipulado. Puntuación máxima: 52.

La batería proporciona los siguientes cocientes e índices:

Cocientes:

- Cociente Intelectual Total (CIT): es la suma de las puntuaciones escalares de las 11 pruebas obligatorias (6 verbales y 5 manipulativas) del WAIS-III.
- Cociente Intelectual Verbal (CIV): es la suma de las puntuaciones escalares de las pruebas *Vocabulario, Semejanzas, Aritmética, Dígitos, Información y Comprensión*.
- Cociente Intelectual Manipulativo (CIM): es la suma de las puntuaciones escalares de las pruebas *Figuras Incompletas, Claves de Números, Cubos, Matrices e Historietas*.

Índices:

- Comprensión verbal (CV): se deriva de la suma de las puntuaciones escalares de *Vocabulario, Semejanzas, e Información*.
- Organización perceptiva (OP): se deriva de la suma de las puntuaciones escalares de *Figuras Incompletas, Cubos y Matrices*.
- Memoria de Trabajo (MT): se deriva de la suma de las puntuaciones escalares de *Aritmética, Dígitos y Letras y Números*.
- Velocidad de Procesamiento (VP): se deriva de la suma de las puntuaciones escalares de *Clave de Números y Búsqueda de Símbolos*.

Para convertir las puntuaciones verbal, manipulativa y total (resultado de sumar las puntuaciones escalares de las pruebas correspondientes), en sus respectivos CI, se consultan las tablas correspondientes del manual, que tienen un intervalo de confianza al 90 o al 95%. Lo mismo se hará para convertir las puntuaciones de los índices (CV, OP, MT y VP).

Las distribuciones del CI_T , CI_V y CI_M tienen una media igual a 100 y una desviación típica igual a 15, por lo que un CI de 100 en cualquiera de las escalas define la realización de un sujeto medio con una edad dada en la escala a la que se refiere. Los CI de

85 y 115 corresponderían a una desviación estándar por debajo o por encima de la media, respectivamente. Los manuales permiten clasificar los CIs en los siguientes rangos: muy superior (130 o superior), superior (120-129), medio-alto (110-119), medio (90-109), medio-bajo (80-89), límite (70-79), extremadamente bajo (69 o inferior).

Los subtests *Búsqueda de Símbolos*, *Letras y Números*, *Rompecabezas*, *Clave de Números* (aprendizaje incidental), *Clave de números* (copia), no son necesarios para el cálculo del CI_T , siendo su aplicación opcional. En cambio para poder calcular los índices, sí que son necesarios aplicar los subtests de *Búsqueda de Símbolos*, *Letras y Números*, y *Rompecabezas*, junto con el resto de subtests.

El tiempo medio que se emplea para aplicar las 11 pruebas necesarias para el cálculo de los tres cocientes es de 75 minutos, oscilando entre 60 y 90 minutos. En aquellos casos en los que se quieran calcular también los cuatro índices se requieren alrededor de 90 minutos. No obstante, estos tiempos pueden variar en función de la agilidad mental y motora del sujeto, así como de la práctica del examinador en la aplicación.

1.2.3.2. Escala de inteligencia de Wechsler para niños (WISC-R)

El WISC-R (Wechsler, 1974) es la escala de Wechsler de Inteligencia para niños revisada y está constituida por seis subtests en la escala verbal y seis en la escala manipulativa. De los doce subtests que lo componen son obligatorios en la aplicación 10 (*Información*, *Figuras incompletas*, *Semejanzas*, *Historietas*, *Aritmética*, *Cubos*, *Vocabulario*, *Rompecabezas*, *Comprensión* y *Claves*; 5 verbales y 5 manipulativas) para el cálculo del CI_T (Anexo 7). La concepción de los test es la misma que en el caso del WAIS-III lo que varía es el material adaptado para las diferentes edades.

En el cálculo del CI_V y el CI_M no se utilizan las puntuaciones de *Dígitos* y *Laberintos*. Ambas se mantienen como pruebas complementarias, para ser aplicadas cuando el tiempo lo permita, o para servir como sustituto en caso de que algunas pruebas que se utilizan normalmente no puedan ser aplicadas de forma conveniente o resulte invalidada.

1.2.3.3. Perfil de inteligencia en el Síndrome de Asperger y autismo de alto funcionamiento

El perfil de inteligencia de los pacientes con SA y autismo siempre ha sido tema de debate. Por definición, el SA tendría una inteligencia al menos normal, aunque ya hemos comentado en apartados anteriores el escaso consenso existente en los criterios utilizados para describir el Síndrome de Asperger con distintos referentes nosológicos. Por otro lado, el autismo de alto funcionamiento se ha entendido como aquel autismo sin problemas en la inteligencia global. Ha existido la idea extendida de que los pacientes con SA presentaban una capacidad intelectual superior a la media, en cambio en la literatura se encuentran estudios que muestran como pacientes con SA presentan CI_V y CI_M por debajo del rango normal (Ehlers et al., 1997). La idea de unos resultados poco homogéneos entre distintas escalas dentro de un test de inteligencia también ha sido sujeto de muchas investigaciones. Se ha apuntado con frecuencia que los sujetos con Asperger podrían tener un perfil cognitivo de mayor rendimiento en pruebas verbales y los sujetos con autismo un mejor rendimiento en pruebas manipulativas (Ehlers et al., 1997; Klin, Volkmar, Sparrow, Cicchetti, & Rourke, 1995b; Ozonoff, Rogers, & Pennington, 1991). La literatura no es consistente en este punto. Algunos estudios han encontrado que las puntuaciones obtenidas en el CI_V en pacientes con SA son significativamente superiores a las obtenidas en el CI_M (diferencias de 12 puntos o más) (Ehlers et al., 1997; Klin, Volkmar, Sparrow, Cicchetti, & Rourke, 1995a; Ozonoff et al., 1991). Esta asimetría fue considerada inicialmente como una característica psicométrica para valorar a los pacientes con SA. Sucesivos estudios, sin embargo, no han conseguido replicar esta discrepancia entre los CI de una manera consistente (Ghaziuddin & Mountain-Kimchi, 2004; Siegel, Minshewy, & Goldstein, 1996; Szatmari, Tuff, Allen, Finlayson, & Bartolucci, 1990). Prueba de ello son aquellos estudios que han encontrado que los pacientes con SA presentan un buen funcionamiento en subtests manipulativos de las escala de Wechsler de Inteligencia como son *Cubos*, *Rompecabezas* y *Figuras Incompletas*, presentando puntuaciones dentro del rango normal (Ghaziuddin & Mountain-Kimchi, 2004; Siegel et al., 1996; Szatmari et al., 1990). Un meta-análisis recientemente publicado en el que se evaluó 52 publicaciones, encontró que las personas con Síndrome de Asperger presentaban un CI_T , CI_V y CI_M significativamente superior que las personas con AAF, que las personas con Síndrome de Asperger obtenían puntuaciones significativamente superiores en el CI_V comparado con el CI_M , y que por el

contrario en las personas con AAF no se encontraban diferencias estadísticamente significativas entre CIV y el CIM (Chiang, Tsai, Cheung, Brown, & Li, 2014). Una posible explicación a la inconsistencia de los resultados que arrojan los diferentes estudios, es el tamaño reducido de las muestras empleadas en los estudios, así como los diferentes criterios diagnósticos empleados a la hora de diagnosticar a los pacientes con SA. Existe de forma paralela otra línea de investigación llevada a cabo por autores como Klin et al., (1995) quienes señalaron que los pacientes con SA mostraban problemas de integración visomotora, problemas de percepción visoespacial, problemas de memoria visual, problemas en la formación de conceptos no verbales, y establecieron una analogía entre el SA y el Trastorno de Aprendizaje No Verbal (TANV) (Rourke & Tsatsanis, 2000; Rourke, 1989). A día de hoy no hay datos concluyentes sobre esta similitud.

1.2.3.4. Escalas abreviadas de inteligencia de Wechsler

El uso de las formas abreviadas de las escalas Wechsler responde generalmente a la falta de tiempo disponible o a la finalidad específica de la evaluación (Seisdedos et al., 1999a). Las publicaciones existentes invitan al uso de formas reducidas de las Escalas Wechsler (Doppelt, 1956; Kauffman, 1990; Levy, 1968; Silverstein, 1985). La mayoría de los clínicos coinciden en que su utilización es la mejor alternativa cuando no se dispone de tiempo suficiente para aplicar la batería completa o cuando el objetivo de la evaluación es la rápida estimación de la inteligencia sin necesidad de discriminaciones más finas (Kauffman, 1990; Kauffman, Ishikuma, & Kaufman-Packer, 1991; Reynolds, Wilson, & Clark, 1983; Silverstein, 1990; Wechsler, 1944). Las características psicométricas y los datos normativos hacen que algunas formas reducidas de las escalas de inteligencia de Wechsler (reducción de subtest) sean claramente superiores a otras (reducción de ítems) (Kauffman, 1990; Reynolds et al., 1983). No obstante, éstas deben utilizarse con extrema precaución y siguiendo algunas orientaciones (de la Cruz & Cordero, 2001; Seisdedos et al., 1999a):

- En el caso de que se decida la utilización de una prueba de inteligencia, es importante que los examinadores elijan la forma abreviada que mejor se ajuste al propósito de la evaluación y su ámbito.
- Las formas abreviadas deben utilizarse únicamente para obtener una estimación rápida del rendimiento intelectual o como método de examen rápido. No deben

nunca emplearse solas para generar un diagnóstico o asignar una categoría (como la discapacidad intelectual o el nivel de retraso). Aun existiendo estudios de validez sobre formas abreviadas (Boone, 1992; Grossman, Mednitsky, Dennis, Scharff, & Kauffman, 1993; Missar, Gold, & Goldberg, 1994; Paolo, 1991) los examinadores deben utilizar con cautela la representatividad de esas muestras clínicas.

- Respecto a las pruebas de aplicación a adultos, aunque el WAIS-III se asemeja enormemente a su predecesor (WAIS-R), se han introducido nuevas pruebas y diversos cambios en los elementos que sugieren la conveniencia de validar las formas abreviadas con el WAIS-III.

1.2.3.5. Formas abreviadas de evaluación de la inteligencia derivadas de las escalas Wechsler.

Se han desarrollado y evaluado diferentes métodos para estimar el funcionamiento intelectual general a partir de versiones abreviadas de las escalas Wechsler de inteligencia. Entre los métodos empleados se encuentran la selección de ítems de los subtests que constituyen la batería, o la selección de subtest específicos. Las versiones abreviadas obtenidas a partir de la selección de determinados subtest presentan ciertas ventajas sobre las versiones breves basadas en la reducción de ítems (Allen et al., 1997). Algunas ventajas son que los cocientes intelectuales estimados (CI_E) permiten una reducción sustancial de tiempo sobre la aplicación completa de la escala, en algunas ocasiones reduce el tiempo de aplicación entre un 85-90%, siendo muy útiles en aquellos pacientes que presentan problemas de atención o de motivación. Se han evaluado diferentes combinaciones de subtest como métodos que proporcionen un screening clínico. La realización o administración de un test de inteligencia permite la obtención de distintos cálculos de CI_E (Kauffman et al., 1991; Reynolds et al., 1983; Silverstein, 1982; Ward, 1990). Satler, (2001) proporciona diferentes versiones abreviadas combinando dos subtest (diadas), tres subtest (triadas), cuatro subtests (tetradas), y cinco subtest (pentadas) sobre el test de inteligencia de Wechsler para adultos WAIS-III, en las que examina su validez y fiabilidad como instrumento de medida de la inteligencia para estimar el CI_T .

Algunos autores han querido establecer criterios de validación de las formas abreviadas para estimar el CI (Resnick & Entin, 1971). Resnick & Entin, (1971) presentaron una serie de criterios necesarios para confirmar la validez de las versiones

abreviadas como medidas para la obtención del CI estimado. Los criterios que plantearon fueron los siguientes: (a) la diferencia entre la media de la versión abreviada para la obtención del CI_E y la media del CI obtenida tras la aplicación completa de la batería de inteligencia debe ser pequeña y no estadísticamente significativa; (b) la correlación entre el resultado de la versión abreviada y la obtenida tras la aplicación completa de la batería de inteligencia debe ser elevadamente significativa y explicar un elevado porcentaje de la varianza del CI_T ; y (c) debe haber una elevada congruencia entre la clasificación obtenida con la versión abreviada y la obtenida tras la aplicación de la batería completa en los niveles de clasificación de inteligencia.

1.2.3.6. Definición, presencia y significado de la estimación del cociente intelectual en diferentes trastornos.

Numerosos autores han estudiado la aplicación de versiones breves de las escalas Wechsler de inteligencia en controles sanos adultos y adolescentes (Hunter, Yule, Urbanowicz, & Lansdown, 1989; Lange & Iverson, 2008), en niños con problemas de comportamiento (Finch et al., 1979; Haynes, 1982, 1983;) en pacientes con traumatismos craneoencefálicos (Donders, 1992; Shoop et al., 2001), en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (Allen et al., 1997; Blyler, Gold, Iannone, & Buchanan, 2000; Guillberg, 1991; Missar et al., 1994), y en pacientes con demencia (Brooks & Weaver, 2005; Donnell, Pliskin, Holdnack, Axelrod, & Randolph, 2007). Los resultados de estos estudios sugieren que las versiones abreviadas reducen el tiempo de aplicación de 60-90 minutos a 15 o 20 minutos, que estas versiones tienden a infravalorar el CI_T , y que las versiones abreviadas más largas (aquellas que están constituidas por cuatro, cinco o siete subtest) tienen una mejor correlación y clasifican mejor que las diadas (aquellas versiones constituidas por dos subtests), por lo que los clínicos únicamente deben emplear estas versiones en aquellos casos en los que el tiempo sea realmente una prioridad.

De acuerdo a la revisión realizada, a día de hoy no existe ningún estudio que haya evaluado la eficacia de estas versiones abreviadas en pacientes con SA, y únicamente existe un estudio que analiza el uso de estas versiones en pacientes con autismo de alto funcionamiento (Minshew, Turner, & Goldstein, 2005). Los autores mostraron que podían emplearse las versiones abreviadas con pacientes autistas de alto funcionamiento, pero que habían de ser empleadas con precaución especialmente en el caso de aquellas que están

constituidas por dos subtests (diadas), las cuales proporcionan una aproximación más pobre al CI_T , y presentan una escasa precisión cuando se compara con versiones abreviadas constituidas por más subtests. La literatura sugiere que las formas abreviadas para medir el CI_E en pacientes con autismo pueden usarse en diferentes situaciones, pero como señala Silverstein (1990), es importante ser cauto. La valoración de la fiabilidad del uso de dos subtest para la obtención del CI estimado respecto al total en pacientes con Trastorno de Asperger es el objetivo del primer artículo que forma parte del cuerpo de esta tesis.

1.3. FUNCIONES EJECUTIVAS

1.3.1. Introducción al concepto

Existe consenso en considerar que las funciones ejecutivas son un conjunto de capacidades y habilidades mentales que están implicadas en una secuencia de procesos (regulación, anticipación, supervisión, generación, ejecución y reajuste de conductas ante una situación novedosa), las cuales permiten la formulación y planificación de metas, así como la obtención de las mismas de un modo eficaz y autosuficiente, especialmente aquellos que requieren un abordaje creativo y novedoso (Gilbert & Burgess, 2008; Lezak, 1995, 2004; Saver & Damasio, 1991; Sholberg & Mateer, 1989; Welsh, Pennington, & Groiser, 1991).

Las funciones ejecutivas consisten en un paraguas conceptual que engloba las habilidades neuropsicológicas implicadas en el control mental y autorregulación. En pocas palabras, las funciones ejecutivas son los procesos de control de orden superior necesarios para guiar el comportamiento (Jurado & Rosselli, 2007). No obstante, a día de hoy no existe consenso acerca de qué funciones de orden superior, son las que están incluidas dentro de este constructo.

Las primeras definiciones de función ejecutiva la conceptualizaban como un constructo individual por su papel central en habilidades complejas superiores (Anderson, 2002). En cambio, en la actualidad las funciones ejecutivas son concebidas como un proceso múltiple en el que están asociados diferentes sistemas que se encuentran interrelacionados, que son interdependientes y que funcionan en conjunto (Anderson, 2002; Isquith, Crawford, Espy, & Gioia, 2005; Stuss & Alexander, 2000)

Para su definición se han empleado diferentes metáforas. Una de ellas es la propuesta por Goldberg, discípulo de Alexander Luria (ver abajo) en 2002, que la asemeja a una “orquesta”, en la que el lóbulo frontal es el encargado de integrar la información de todas las estructuras cerebrales y coordinarlas para que actúen de forma conjunta, actuando como un director de orquesta. Siguiendo con esta metáfora, en 2008 Lopera, amplía esta analogía para referirse a la función ejecutiva, como aquella que tiene la capacidad de orientar, guiar, coordinar y ordenar la acción conjunta de los diferentes elementos cerebrales para la obtención de un objetivo; por lo que si existiera una disfunción en la función ejecutiva (faltara el director de orquesta), la persona sería incapaz de cumplir con sus objetivos (fallaría toda la orquesta).

Las funciones ejecutivas son el resultado de un sistema supramodal de procesamiento múltiple, constituido por mecanismos de integración intermodal e intertemporal (Fuster, 2000), que actúan en una amplia variedad de situaciones y estadios vitales, abarcando diferentes procesos cognitivos que permiten realizar acciones de manera eficaz y socialmente adecuada (Lezak, 2004); para ello cuentan con modelos de acción auto-dirigidos que permiten analizar las consecuencias sociales de nuestras acciones, permitiendo analizar de forma simultánea las consecuencias inmediatas y posteriores de las distintas alternativas de acción posibles (Barkley, 2001).

Respecto a cuáles son las funciones cognitivas individuales que componen esa meta-función que llamamos funciones ejecutivas, Álvarez y Emory (2006) realizaron un metanálisis y concluyeron que las funciones ejecutivas están compuestas por la inhibición, flexibilidad, memoria de trabajo y atención. La inclusión de la atención como componente de la función ejecutiva no es unánime entre todos los expertos en función ejecutiva, pese a que se trate de una función cognitiva indispensable para el buen funcionamiento ejecutivo. Detractores de esta idea son Rebollo y Montiel (2006) quienes consideran que la atención se relaciona con las funciones ejecutivas pero no es una de ellas, es decir, colabora para que éstas se integren por lo que no puede ser considerada un componente de las funciones ejecutivas. Por su parte Rosselli, Jurado y Matute (2008), señalaron como los componentes más estudiados de la función ejecutiva el control atencional, la planificación, flexibilidad cognitiva y fluidez verbal. Autores como Was (2007), proponen que dentro del término funciones ejecutivas se encuentran la planificación, toma de decisiones, pensamiento abstracto, flexibilidad cognitiva y control inhibitorio. En cambio Verdejo y Bechara (2010) señalan que serían la inhibición, flexibilidad cognitiva, planificación y toma de decisiones,

los componentes de las funciones ejecutivas, basándose en los principales componentes ejecutivos aislados en estudios mediante análisis factorial y de pacientes con lesiones frontales.

Finalmente, teniendo en cuenta todos los estudios enumerado anteriormente y siguiendo el trabajo de Chan (2008), podríamos concluir que el término funciones ejecutivas incluye un conjunto de procesos cognitivos como la planificación, memoria de trabajo, atención, resolución de problemas, razonamiento verbal, inhibición, flexibilidad mental, multi-tarea, iniciación y monitorización de las conductas.

1.3.2. Breve recorrido histórico del concepto funciones ejecutivas y su relación con el lóbulo frontal

Alexander Romanovich Luria, médico y neuropsicólogo ruso, fue el primer autor que sin hacer uso explícito del término funciones ejecutivas, se refirió a ellas mediante una serie de trastornos asociados a personas con daño en el lóbulo frontal. Ésta se manifestaba con alteraciones en la iniciativa, motivación, formulación de metas y planes de acción y autocontrol de la conducta por parte de la persona afectada. Introduce por primera vez la noción de una actividad cognitiva que regula el comportamiento y que permite actuar en función de un objetivo (Luria, 1966). Luria describe así que una lesión en el lóbulo frontal produce alteraciones en la resolución de problemas; y que los problemas de conducta que presente la persona dependerán de la zona concreta del lóbulo frontal que se encuentre afectada (Luria, 1969).

El término funciones ejecutivas fue acuñado por la neuropsicóloga Muriel Lezak (Lezak, 1982), quien las definió como las capacidades mentales que tiene el individuo para actuar de manera independiente, con un objetivo fijo y elaborando conductas adecuadas y autosuficientes. Para ello la persona planifica, actúa de manera propositiva, mantiene el control volitivo y el desempeño afectivo. Este autor señala que los aspectos que se encuentran comprometidos en pacientes con afectación frontal (el aparente sustrato de las funciones ejecutivas en el momento), son problemas de autocontrol, atención, motivación, iniciativa, planteamiento de metas y diseños de planes de acción (Goldberg, 2002; Lezak, 1982, 1995). Para Lezak (1995), la función ejecutiva no es un único componente, si no que ésta, está compuesta por múltiples habilidades ejecutivas que funcionan con el propósito de que la persona lleve a cabo una conducta personal y socialmente aceptada.

Stuss y Benson, tomando distancia de la perspectiva más funcional de Alexander Luria y del abordaje más conceptual de Muriel Lezak sobre las funciones ejecutivas, proponen un modelo jerárquico del control ejecutivo. En su libro sobre el lóbulo frontal (1986), propusieron que el lóbulo frontal tenía una función jerárquica y reguladora sobre la conducta y que esta función se llevaba a cabo a través de la secuenciación, activación, modulación e inhibición, control y análisis de las actividades cognitivas activas. Proponían su relación con procesos cognitivos y emocionales, incluyendo la capacidad de seleccionar, planificar, anticipar, modular o inhibir la actividad mental, junto a la capacidad para la monitorización de tareas, la flexibilidad cognitiva, la fluidez ideatoria, el control atencional, la memoria de trabajo, la organización temporal de la conducta, la formulación de pensamientos abstractos, el pensamiento conceptual, la habilidad para la selección, previsión y anticipación de objetivos, así como la autoconciencia personal, la conciencia ética y la habilidad para la interacción social. Según este modelo, el córtex frontal ejercería un control supramodal sobre funciones mentales básicas, mediante las funciones ejecutivas, las cuales se distribuirían también jerárquicamente, presentando una relación interactiva entre ellas. El modelo jerárquico que propusieron estaba constituido por tres niveles, en el que en el nivel más alto (vértice) estaría la autoconciencia o autoanálisis, en el que se representan las experiencias actuales en relación con las previas, además de controlar la actividad mental y utilizar el conocimiento adquirido para resolver nuevos problemas y poder guiar la toma de decisiones. En un segundo nivel, se encontrarían funciones propiamente dichas del control ejecutivo (anticipación, selección de objetivos, formulación y planificación de posibles soluciones, iniciación de respuestas, así como el control y análisis de las mismas). En el tercer nivel, se encontrarían las funciones de impulso, que haría referencia a la capacidad de iniciar y mantener una actividad mental y una conducta motora y la función de organización temporal, que sería la capacidad de mantener secuencias de información y percibir el orden temporal de los sucesos (Stuss & Benson, 1984, 1986).

Se hará ahora un resumen del recorrido histórico del concepto funciones ejecutivas y las funciones que los autores más relevantes han ido incluyendo en él:

Los autores Sholberg y Mateer en 1989, definieron las funciones ejecutivas como aquellas que abarcan varios procesos cognitivos, entre los que se encontrarían la anticipación, la elección de objetivos, la planificación, el uso de retroalimentación, autorregulación, autocontrol y selección de la conducta. Influido por éstas y otras

propuestas y trabajos de investigación Stuss en 1991 reformula su modelo, propuesto previamente (Sholberg, Mateer, & Stuss, 1993; Stuss, 1992; Stuss, 1994). Mantiene del modelo la premisa de que las funciones del córtex prefrontal componen un sistema con funciones jerárquicas, independientes pero interactivas. En este nuevo modelo cada uno de los componentes contendría sus propios subsistemas y mecanismos de control que emplearían a su vez tres elementos básicos: un subsistema responsable de la entrada de información (con un nivel de especificidad que variará en función del nivel de representación de la información), un subsistema comparador (encargado de analizar la información teniendo en cuenta las experiencias pasadas de la persona), y un subsistema de salida (responsable de traducir los resultados de la evaluación comparativa, haciendo emitir un tipo determinado de respuesta).

Por su parte Antonio Damasio (Damasio, Tranel, & Damasio, 1990; Damasio, 1994, 1998; Damasio & Damasio, 1995; Damasio, Tranel, & Damasio, 1991) profesor de neurociencias, y experto en el campo de la neurología conductual, aportó una visión más neurobiológica al problemas de las funciones ejecutivas, introduciendo además la idea de que habría, a la hora de poner en marcha el funcionamiento ejecutivo, sesgos o influencias derivados de señales emocionales, y propuso un modelo de las funciones ejecutivas conocido como la hipótesis del *marcador somático*, en el que trata de explicar la implicación de algunas regiones del córtex prefrontal en los procesos de razonamiento y de toma de decisiones. Su modelo parte de la premisa de que la persona que debe tomar una decisión, posee una serie de conocimientos previos, no conscientes, sobre la situación que requiere de la toma de una decisión, sobre las diferentes opciones de acción, así como sobre las consecuencias inmediatas y futuras de cada una de esas posibles opciones. Según este modelo, la función ejecutiva forzaría la atención hacia las consecuencias que una acción determinada puede tener, actuando ésta como una función de alarma automática ante lo inadecuado de algunas opciones (señal prácticamente emocional).

Desde la neuropsicología experimental, centrada en hallar relaciones sólidas entre lesiones en diferentes regiones y redes cerebrales y alteraciones en la conducta y procesamiento de la información mediante la técnica de la doble disociación, autores como Pelegriini y Tirapu (1995) encontraron que pacientes afectados con lesiones frontales presentan complejas alteraciones emocionales, cognitivas y comportamentales, por lo que hipotetizan que es en el córtex prefrontal donde se encuentran las funciones cognitivas más complejas y propias del ser humano.

En los años 2000 y 2002 Joaquín Fuster, neurocientífico español afincado en California, donde ha estudiado las bases biológicas de la cognición desde los años 50 del siglo pasado, desarrolló una teoría general sobre el córtex prefrontal, en la que consideraba al córtex prefrontal, como la principal región cerebral de integración, que envía y recibe información de todos los sistemas sensoriales y motores. El córtex prefrontal se encargaría de la estructuración temporal de la conducta dirigida a objetivos específicos, mediante la preparación antes de la acción, la memoria de trabajo y el control de interferencias. Para ello sería necesaria la coordinación de tres funciones subordinadas: 1. Una *función retrospectiva* de memoria a corto plazo provisional; 2. Una *función prospectiva* de planificación de la conducta y; 3. Una *función de control y supervisión* de las influencias, tanto internas como externas, que interferían en la formación de patrones de conducta (Fuster, 1989).

Miyake y Friedman, en el año 2000 proponen un modelo de las funciones ejecutivas basado en un análisis factorial del que concluyen que se podían extraer tres componentes ejecutivos independientes pero relacionados entre sí. Estos componentes serían: 1. *Actualización*, que implicaría la renovación y monitorización de contenidos en la memoria de trabajo; 2. *Inhibición*, que consistiría en la inhibición de respuestas predominantes o automáticas; 3. *Cambio*, que permitiría la alternancia entre esquemas mentales o tareas.

Tirapu et al., en el año 2002 reconociendo la imposibilidad de explicar con un solo modelo cómo los distintos procesos cognitivos se controlan y coordinan mientras se realizan actividades cognitivas complejas, proponen un modelo integrador de las funciones ejecutivas, intentando proporcionar un sistema teórico que aclarase el funcionamiento ejecutivo, basándose en los modelos fundamentales existentes hasta la fecha de funciones ejecutivas. De ahí la denominación de “Modelo Integrador”. Para estos autores existen dos componentes implicados en la obtención de metas, cuyo punto de partida es la percepción. El primer componente sería aquel que se activa cuando la información recibida es procesada por la memoria a largo plazo (información ya procesada con anterioridad, en la que para la resolución de problemas se activan esquemas automatizados), prescindiendo en este caso de la participación de la conciencia y del marcador somático. Por otro lado, el segundo componente se activaría ante una tarea novedosa. En este caso la resolución de la tarea es desconocida, y requiere un sistema de resolución desconocido, siendo necesaria la intervención de los subcomponentes propuestos por Stuss y Benson (1986), relativos a la

anticipación, selección por objetivos, planificación y monitorización. Cada uno de estos componentes actuaría en la memoria de trabajo junto con el sistema atencional supervisor (ver más adelante) propuesto por Norman y Shallice (Norman & Shallice, 1980, 1986). En este segundo componente sería donde se encontraría el marcador somático (o conocimiento no consciente y que se incorpora mediante señales corporales) propuesto por Damasio. Finalmente, tanto si ha sido necesaria la activación del primer componente como del segundo, tras su actuación, el funcionamiento ejecutivo emitiría una respuesta producida por un sistema efector. Estos mismos autores, en 2004, establecen 4 componentes necesarios dentro de las funciones ejecutivas. Estos componentes serían la capacidad necesaria para formular metas y objetivos, planificación de procesos y estrategias para alcanzar los objetivos, capacidades empleadas en la ejecución de esos mismos procesos y estrategias y reconocimiento de la eficacia o fracaso de la actividad, siendo necesario en el caso del fracaso entender la necesidad de detenerlas y generar otras más eficaces y que lleven a la consecución de las metas propuestas.

Recientemente Miyake y Friedman (2012) en un intento de sintetizar todo el conocimiento existente de las funciones ejecutivas, lo resumen en 4 puntos fundamentales: 1. Es un concepto unitario y multifactorial; 2. Las diferencias individuales tienen su origen en aspectos genéticos y ambientales; 3. Juegan un papel fundamental en el comportamiento; y 4. Su desarrollo sigue un patrón estable.

A modo de síntesis y teniendo en cuenta la complejidad del constructo funciones ejecutivas y los múltiples modelos propuestos para la explicación del mismo (para una revisión completa ver las revisiones proporcionadas por los artículos: Modelos funcionales y control ejecutivo I y II (Tirapu-Ustárroz, García-Molina, Luna-Lario, Roig-Rovira, & Pelegrín-Valero, 2008a, 2008b)), se pueden clasificar los modelos explicativos de la función ejecutiva en 4 grandes grupos:

1. Modelos de procesamiento múltiple basados en la noción de modulación jerárquica arriba-abajo (top-down). Para los autores defensores de este enfoque, el sistema ejecutivo sería el responsable de detectar los desajustes que se producen en los esquemas sobreaprendidos que se activan por defecto ante situaciones habituales, contener (o inhibir) estos esquemas y poner en marcha la cascada de operaciones necesarias dirigidas a identificar el objetivo novedoso, generando soluciones alternativas, estimando su eficacia para resolver el problema que se plantea e implementarlas de manera controlada para de ese modo permitir reajustes en

cualquier fase de aplicación (Miller & Cohen, 2001; Norman & Shallice, 1986; Shallice & Burgess).

2. Modelos de integración temporal orientada a la acción y relacionados con el constructo de memoria de trabajo (modelos de integración temporal). Estos modelos comparten la premisa de que la principal función del sistema ejecutivo es el mantenimiento y manipulación de la información en la memoria de trabajo, para proyectarla hacia la acción dirigida (Baddeley, 1996; Fuster, 2000, 2004; Goldman-Rakic, 1996; Petrides, 1996).
3. Modelos que asumen que las funciones ejecutivas contiene representaciones gráficas relacionadas con secuencias de acción orientadas a objetivos. La diferencia fundamental de este modelo con respecto a los previamente mencionados, es que asume que el sistema ejecutivo no es únicamente un “gestor” de información, sino también un “depósito” de información específica, relacionada con las representaciones de un conjunto de eventos estructurados de manera secuencial, que conforman una actividad orientada a una meta. Estos conjuntos de eventos estructurados almacenados, incluyen representaciones sobre normas sociales o morales, que hace que se diferencie de otros sistemas de almacenamiento, y de gestión de información (D'Esposito, 2007; Grafman, 2002).
4. Modelos que abordan aspectos de localización biológica específicos del funcionamiento ejecutivo soslayados por los modelos previos. En estos modelos se estudian aspectos específicos del funcionamiento frontal-ejecutivo, prestando especial interés a los mecanismos más complejos. En estos modelos se encuentran entre otros, i) la teoría de la “puerta de entrada” en la que se propone que el polo frontal del cerebro (área 10) es una estructura clave para transitar entre la información orientada a estímulos ambientales y la información independiente de los mismos (Burgess, Dumontheil, & Gilbert, 2007; Burgess, Gilbert, & Dumontheil, 2007); y ii) la teoría del marcador somático propuesta por Damasio, que se centra en el papel de la porción frontal anterior medial en el proceso de toma de decisiones (Bechara, Damasio, & Damasio, 2000; Damasio et al., 1990, 1991; Damasio, 1994, 1998; Damasio & Damasio, 1995).

A continuación se resume información básica sobre las funciones cognitivas habitualmente incluidas en el concepto de función ejecutiva, señalando las aportaciones de los autores más influyentes en el campo.

1.3.2.1. Atención

Desde los inicios, el estudio científico de la atención se ha caracterizado por intentar clarificar el concepto. Si se analiza el término atención en el lenguaje cotidiano se observa que se trata de un concepto ambiguo. Ambigüedad que también se ve reflejada dentro del ámbito clínico.

La afectación de la atención es una constante dentro de la mayoría de las patologías neuropsiquiátricas, siendo considerada como aspecto cognitivo ineludible dentro de la evaluación neuropsicológica. No obstante, una constante controversia entre los distintos autores es si ésta ha de ser considerada como parte de las funciones ejecutivas, o si por el contrario consiste en un constructo independiente. Soprano (2003) señala que es importante discriminar entre aquellos casos en los que existe un déficit o falta de atención, de aquellos en los que las dificultades atencionales no se deben tanto a falta atencional como a la regulación/control atencional vinculada directamente con las funciones ejecutivas.

La complejidad de los procesos atencionales, ha propiciado el desarrollo de distintas formulaciones de la atención, desde distintos ámbitos conceptuales procedentes de la Psicología Cognitiva y Neuropsicología Cognitiva. La Psicología Cognitiva ha proporcionado numerosos modelos teóricos que tratan de explicar cómo opera la atención en personas sanas, mientras que la Neuropsicología Cognitiva ha tratado y trata de explicar cómo opera la atención en personas con lesiones cerebrales.

En 1982 el psicólogo Donald Eric Broadbent destaca la naturaleza selectiva de la atención. Ante la imposibilidad de procesar toda la variedad de estímulos que alcanzan los receptores sensoriales, el organismo se ve forzado a elegir, siendo necesaria la existencia de filtros atencionales. La función de estos filtros consistiría en seleccionar la información relevante que se necesite, dentro de toda la información recibida, excluyendo la restante. Así, Broadbent señala que cuando los filtros atencionales no están activos, el procesamiento de la información se realiza en paralelo (no existiendo por tanto selectividad de la información). Una vez puestos en marcha estos filtros, se seleccionaría perceptualmente parte de la información, pasando a realizarse un procesamiento de la información de forma serial. Como este sistema perceptual dispone de capacidad limitada, su actividad se vería compensada por la memoria a corto plazo (o almacén sensorial), que permitiría ampliar la duración de los estímulos una vez estos han desaparecido; siendo únicamente estas informaciones las que podrían llegar al almacén a largo plazo, y pudiendo

llegar a convertirse en nuevos aprendizajes. Broadbent propone con respecto a los filtros atencionales, que la selección de la atención se produce precozmente, incluso antes de la identificación de la información e incluso antes de su tratamiento semántico.

Desde una perspectiva más neurobiológica M. Marsel Mesulam en 1985 propone un modelo atencional constituido por 4 componentes: 1) el *sistema reticular*, que estaría relacionado con el mantenimiento de alerta y vigilia; 2) el *sistema límbico y giro cingulado*, que serían los responsables de los aspectos motivacionales de la atención; 3) el *sistema frontal*, que sería el responsable de coordinar todos los programas motores; y 4) el *sistema parietal*, que sería el responsable de las representaciones o mapas sensoriales internos. Para Mesulam en los procesos atencionales estarían implicados dos sistemas biológicos independientes a los que denominó *matriz atencional* (o función de estado) y el *vector atencional* (o canal atencional). La *matriz atencional* sería la responsable de la vigilancia/estado de alerta y resistencia a la interferencia; y sus centros estarían localizados en los núcleos de la formación reticular mesencefálica, las áreas heteromodales de la corteza cerebral y el tálamo. En cambio el *vector atencional* estaría implicado en los procesos de atención selectiva, siendo su actividad regulada por el lóbulo parietal.

Para los psicólogos Donald Norman y Timothy Shallice (1980) en el análisis perceptivo de la información intervienen dos tipos de procesamientos, uno automático (denominado programa de arbitraje o contención) y otro controlado (sistema supervisor de la atención (SAS)). El programa de arbitraje o contención se activaría en aquellas ocasiones en las que no sería necesaria la existencia de un control consciente, es decir, en tareas rutinarias ya aprendidas. Este programa permitiría realizar un procesamiento en paralelo de la información, permitiendo de ese modo un procesamiento simultáneo de varias informaciones. Por su parte el SAS sería el encargado de planificar, dar respuesta y supervisar la atención ante situaciones novedosas o infrecuentes. Su procesamiento controlado de la información activaría selectivamente los esquemas de acción específicos, inhibiendo otros para poder actuar sin interferencias, mediante programas de contención. Para estos autores el SAS estaría localizado en el lóbulo frontal.

Stuss y Benson (1995) a su vez, proponen organizar el conocimiento existente hablando de un sistema regulador de la atención, frontal-diencefálico-troncoencefálico, que incluye: 1) el *sistema reticular activador ascendente*, relacionado con los niveles tónicos de la alerta; 2) *proyecciones talámicas difusas*, implicadas en los cambios fásicos del sistema de alerta; 3) el *sistema fronto-talámico*, dependiente del sistema reticular activador ascendente.

A pesar de los numerosos modelos propuestos para la definición y explicación de los mecanismos que subyacen a la atención, el paradigma dominante de atención dentro de la Psicología Cognitiva, es el enfoque de Procesamiento de la Información. Desde este enfoque se ha propuesto que la atención sea concebida como un sistema de capacidad limitada, que realiza operaciones de selección y cuyo estado de alerta fluctúa considerablemente (de la Vega, 1994). En un intento de clarificar tanta diversidad de concepciones acerca de la atención, Michael I. Posner y Steven E. Petersen (1990) propusieron un modelo integrador, el “Modelo de Redes Atencionales” (Posner & Petersen, 1990; Posner & Dehaene, 1994; Posner & Rothbart, 1991). Este modelo consigue integrar en una única teoría, todas las concepciones de atención como mecanismo de alerta, de selección y de recursos limitados que los diferentes modelos teóricos han estudiado previamente. A su vez, incorpora un conocimiento sólido sobre las bases neuronales implicadas en los procesos atencionales basados en estudios de neuroimagen funcional. Aporta de igual modo información sobre bases moleculares y genéticas de la atención, así como sobre su evolución durante el neurodesarrollo. Para estos autores la atención es un sistema modular compuesto por tres redes o sistemas atencionales anatómica y funcionalmente diferentes, pero relacionadas entre sí, formando parte de un circuito neuronal cortico-estriado-talámico. Las redes atencionales que describen son: 1) red atencional posterior o de orientación; 2) red de vigilancia o alerta; y 3) red anterior o de control ejecutivo.

La *red atencional posterior o de orientación* es la red que permite dirigir la atención hacia la fuente de la señal sensorial, permitiéndonos orientarnos espacialmente hacia la localización del estímulo. La orientación para los eventos visuales ha sido asociada a áreas cerebrales posteriores incluyendo el lóbulo parietal superior (Corbetta, Kicade, Ollinger, McAvoy, & Shulman, 2000; Friedrich, Egly, Rafal, & Beck, 1998; Posner, 1980; Posner & Cohen, 1984; Posner, Petersen, Fox, & Raichle, 1988).

La *red atencional de vigilancia o de alerta*, es la red encargada de mantener un estado de arousal general. Algunos estudios enfatizan la *función tónica* (o duradera; respuesta que se puede modificar lenta e involuntariamente en ciertas situaciones) del estado de alerta en tareas de vigilancia y la *función de alerta fásica* (o de corta duración; respuesta biológica e inespecífica), producida por la presentación de señales de aviso que anuncian la inminente llegada de un estímulo. Esta red ha sido asociada a la activación de regiones frontales y parietales del hemisferio derecho y el locus coeruleus, así como

relacionada con la actividad noradrenérgica (Posner & Petersen, 1990; Posner, 1978; Posner, Kelen, Summers, & Buggie, 1973).

La *red atencional anterior o de control ejecutivo*, es la red encargada del control voluntario ante situaciones en las que se requiere algún tipo de planificación, desarrollo de estrategias de resolución de conflicto estimular o de respuesta, o situaciones que impliquen la producción de respuestas novedosas, así como la responsable de la inhibición de respuestas automáticas. En sus bases neuronales están implicados el cíngulo anterior, área prefrontal lateral ventral y los ganglios basales (McDonald, Cohen, Stenger, & Carter, 2000; Posner & Dehaene, 1994; Posner & Digirolamo, 1998).

1.3.2.2. Memoria de trabajo

El término memoria de trabajo fue introducido por George A. Miller, Eugene G. Galanter y Karl H. Pribram (1960) quienes lo describieron como un espacio de rápido acceso donde los planes se podían retener temporalmente, mientras se formaban, manipulaban y ejecutaban. La memoria de trabajo es considerada “*un tipo de memoria a corto plazo*”, es decir, cuando la memoria a corto plazo se utiliza tanto para el almacenamiento como para el procesamiento. Dentro de esta concepción se encuentra el *Modelo Multialmacén* propuesto por Richard C. Atkinson y Richard Shiffrin en 1968. Según este modelo la memoria a corto plazo dispone de procesos de control como el repaso y la repetición, siendo éste un sistema flexible y de capacidad limitada que cumple la función de almacén y procesador. La memoria a corto plazo actúa como estación de relevo entre el almacén sensorial a corto plazo y la memoria a largo plazo. Este modelo que proporcionó un marco teórico y un esquema manejable de la memoria, demostró ser útil en la teoría, pero en la investigación comenzó a dar problemas. Las dificultades de este modelo surgen como consecuencia de la insistencia de un determinado flujo de la información, así como por la rigidez de sus componentes. En primer lugar, aparecieron dificultades al intentar agrupar las diferentes características atribuidas a los dos subsistemas (almacén a corto plazo y a largo plazo). Algunas versiones del modelo consideraban el repaso como un proceso de control, por el que la información se transfería del almacén a corto plazo al almacén a largo plazo. La demostración de Craik y Watkins (1973) de que el aumento del tiempo empleado en repasar un elemento en el almacén a corto plazo no aumentaba su probabilidad de ser posteriormente recordado a largo plazo,

planteó problemas a esta concepción. La segunda crítica va dirigida a la idea de que el almacén a corto plazo es necesario para el aprendizaje a largo plazo. Shallice y Warrington (1970) describieron un paciente (K.F) cuyo rendimiento en memoria a corto plazo estaba disminuido sin que lo estuviera el aprendizaje a largo plazo, no encontrándose problemas de aprendizaje ni de memoria ni de comprensión en el paciente, lo que desmoronó la idea propuesta por este modelo.

En un intento de demostrar experimentalmente que el concepto unitario de memoria a corto plazo propuesto era inadecuado y no explicaba la complejidad del concepto, en 1974 Alan Baddeley y Graham Hitch proponen el *Modelo Multicomponentes de Memoria Operativa*. Con la presentación de este modelo se plantea un cambio de concepción, desde una visión puramente estructural y temporal de la memoria a corto plazo hacia una visión funcional, entendida como un sistema operativo que almacena información temporalmente para realizar tareas cognitivas. En este modelo se concibe la memoria a corto plazo como una “alianza” de subsistemas de almacenamiento separados pero que interactúan. Utilizan el término memoria de trabajo para definir un sistema capaz de retener y manipular la información mientras participa en tareas cognitivas como el aprendizaje, la recuperación, la comprensión y el razonamiento. Este modelo entiende la memoria de trabajo como una actividad cognitiva que involucra no sólo el almacenamiento sino también el procesamiento (Baddeley, 1986). El Modelo de Multicomponentes proporcionó una concepción más dinámica de la memoria de trabajo (Unsworth & Engle, 2007). Todo ello hizo que esta aproximación conceptual, se convirtiera sin duda, en la más ampliamente aceptada para el fenómeno de la memoria operativa (Baddeley, 2003).

Alan Baddeley definió la memoria de trabajo como un sistema cerebral que proporciona el almacenamiento temporal y la manipulación de información necesaria para tareas cognitivas complejas, tales como el lenguaje, el aprendizaje y el razonamiento (Baddeley, 1986; Baddely, 1992; Gathercole, Alloway, Willis, & Adams, 2006; Just & Carpenter, 1992). El Modelo Multicomponentes de Memoria de Trabajo que postularon Baddeley y Hitch (Baddeley, 1986, 2000; Baddeley & Hitch, 1974), está constituido por un controlador atencional, al que llamaron el ejecutivo central, que funciona como enlace entre la memoria a largo plazo y tres sistemas subsidiarios (llamados también esclavos), el bucle fonológico, la agenda visoespacial y el almacén episódico, incluido posteriormente en su revisión del modelo del año 2000 (Baddeley, 2000).

El *bucle fonológico*, también conocido como lazo o bucle articulatorio, es un subsistema responsable de preservar, manipular y procesar información basada en el lenguaje. La información lingüística que recibe puede provenir tanto de inputs externos como del interior del propio sistema cognitivo. El *bucle fonológico* está conformado a su vez por dos subcomponentes: 1) el *almacén fonológico*: almacén temporal de información acústica cuyos contenidos desaparecen espontáneamente en un rango de menos de tres segundos, llegando a ser irrecuperables, a menos que sean fortalecidos mediante la actualización o la repetición (práctica articulatoria) que reaviva la huella de la memoria (Baddeley, 1996); y 2) el *control articulatorio*: sistema de mantenimiento de la información acústica-verbal (habla), que mediante la re-actualización articulatoria repetitiva permite mantener indefinidamente la información (basado en el habla interna). Esta función del control articulatorio puede activarse también con material escrito, transformándolo en un código fonológico y registrándolo en el almacén fonológico (Baddeley, 2003).

La *agenda viso-espacial* es el subsistema responsable de preservar, manipular y procesar información de naturaleza visual y espacial proveniente tanto del sistema de percepción visual como del interior de la propia mente. Análogo al fraccionamiento del bucle fonológico, Logie (1995) distingue en la agenda visoespacial entre un componente de almacenamiento visual y otro espacial. Según Baddeley la información visual y espacial se maneja por separado, pero interactúan fuertemente (Baddeley, 1996).

Como ya hemos señalado, Alan Baddeley propuso en el año 2000 una versión revisada del modelo original de tres componentes en la que añadió un cuarto componente al que nombró *buffer episódico* (o almacén episódico). El *buffer episódico* consiste en un sistema que puede integrar la información de los otros dos componentes esclavos (bucle articulatorio y agenda visoespacial) y la memoria a largo plazo, a su vez puede almacenar temporal y limitadamente esta información en forma de una representación episódica (Baddeley, 1996). Según Baddeley (2000) es un sistema de almacenamiento temporal capaz de integrar información de distintas fuentes (puede guardar información en un código multidimensional), controlado por el ejecutivo central, que sería el responsable de ligar información de diferentes fuentes en episodios coherentes que se podrían recuperar conscientemente.

El *ejecutivo central* es responsable del control atencional de la memoria de trabajo. Es responsable de la selección y el funcionamiento de estrategias, del mantenimiento y

alternancia de la atención, siendo por tanto responsable también de la planificación y de la coordinación de actividades (Baddeley, 1996). Sus tareas consisten en decir a qué información se atiende, qué cantidad de procesamiento consciente se va a necesitar, y qué tipo de estrategias de codificación se van a adoptar. Baddeley en su libro de 1986, concibe al ejecutivo central como un supervisor que dirige la atención y coordina las actividades de los componentes (denominados esclavos), bucle fonológico y agenda visoespacial, y que actúa para vincularlos con la información de la memoria a largo plazo y manipular las representaciones resultantes (Baddeley, 1986). Este autor propuso adoptar el concepto del sistema atencional supervisor propuesto por Norman y Shallice (Norman & Shallice, 1980) como la base del ejecutivo central. En el modelo de Norman y Shallice se entiende que la conducta habitual está controlada por esquemas o estructuras bien aprendidas, en cambio cuando se requiere de una acción novedosa, como puede ser en el momento de tener que enfrentarse con un problema inesperado, el sistema atencional supervisor se sobrepone a los esquemas.

Patricia Goldman-Rakic (1984, 1987, 1988, 1998) neurobióloga americana, propuso una explicación del modelo de Baddeley basándose en la arquitectura funcional del córtex prefrontal. Para esta autora el córtex prefrontal desempeñaría un papel fundamental en la memoria de trabajo, y ésta debería entenderse como una red de integración de áreas corticales, especializada cada una de ellas en un dominio específico (interconectadas pero independientes). De este modo, las áreas prefrontales implicadas en la memoria de trabajo espacial, conectarían con áreas del lóbulo parietal posterior; mientras que la memoria de trabajo visual (encargada de las formas de los objetos) conectaría el córtex prefrontal inferior con el lóbulo temporal. Por otro lado, otras redes estarían compuestas por áreas de asociación sensorial (temporal y parietal), premotora (cingulado) y límbica. Para esta autora el sistema ejecutivo central es un sistema encargado de activar múltiples procesadores de dominio específico, los cuales se localizarían en el córtex prefrontal; pero éstos a su vez, estarían interconectados con regiones cerebrales posteriores, cada una de las cuales contendría información relevante para cada uno de esos dominios específicos.

En la actualidad existe consenso científico en la concepción de que la memoria de trabajo implica el almacenamiento temporal de información para su utilización en tareas cognitivas complejas, que requieren procesamiento o algún tipo de modificación o integración de la información (López, 2011).

1.3.2.3. Control inhibitorio

El control inhibitorio es el proceso encargado del control intencional y voluntario que permite suprimir todas las informaciones irrelevantes, o que interfieren en la realización de una tarea. Siendo considerada por algunos autores como un conjunto de procesos atencionales, responsables de la regulación del flujo de la información necesaria para la ejecución de una tarea (Lusting, Hasher, & Zacks, 2007; Nielson, Langenecker, & Garavan, 2002; Rowe, Valderrama, Hasher, & Lenartowicz, 2006). Es una capacidad esencial que de acuerdo con Lusting et al., (2007), desempeña tres funciones principales: centrar la atención en la información de interés, mantener toda la información irrelevante alejada de la atención y de la memoria de trabajo, y por último, suprimir las respuestas inadecuadas.

Russell A. Barkley en 1997 propone que la capacidad de control inhibitorio es un proceso sobre el que pivotan las funciones ejecutivas. El control inhibitorio de este modo estaría constituido por la capacidad para inhibir respuestas activas, la capacidad de control de la interferencia de estímulos distractores y la capacidad para inhibir respuestas prepotentes (inhibición de la impulsividad). Este autor llega a indicar que un adecuado control inhibitorio es requisito indispensable para que puedan ejercerse las funciones ejecutivas.

Es indiscutible que el control inhibitorio es uno de los componentes fundamentales de las funciones ejecutivas y que su adecuado o no funcionamiento, influye decisivamente en los aspectos conductuales, cognitivos y de adaptación de la persona (Anderson, 2002; Carlson, Moses, & Claxton, 2004; Papazian, Alfonso, & Luzondo, 2006; Soprano, 2003). Se ha establecido dentro del control inhibitorio una distinción entre inhibición conductual e inhibición cognitiva (Nigg, 2000). La *inhibición conductual* se define como la capacidad que tiene la persona para inhibir su respuesta conductual ante un determinado estímulo, así como el control de los impulsos; y la *inhibición cognitiva* se define como la capacidad para suprimir la información irrelevante o innecesaria, evitando de ese modo la distracción (muy relacionada con la atención selectiva). Existen estudios que avalan esta distinción, puesto que se ha encontrado que alteraciones en la *inhibición cognitiva* están relacionadas con la internalización de los problemas, mientras que los problemas en la *inhibición conductual* están relacionados con la externalización de los mismos (fundamentados en la capacidad de adherencia a un plan, supresión de respuestas incorrectas y la inhibición de

distractores) (Barkley, 1997a, 1997c; Everett & Lajeunesse, 2000; Servera-Barceló, 2005). La inhibición de acciones no deseadas o prepotentes son uno de los procesos mentales imprescindibles para la autorregulación, control de comportamiento, flexibilidad, solución de problemas, memoria de trabajo y capacidad de adaptación (Ison et al., 2007; Martos-Perez & Paula-Perez, 2011). Las alteraciones en procesos de control inhibitorio llevan a la aparición de comportamientos repetitivos y estereotipados. De tal modo que si una persona no es capaz de inhibir sus pensamientos o actos durante la realización de una tarea, su conducta tenderá a la perseveración, rigidez y persistencia (Martos-Perez & Paula-Perez, 2011).

A modo de resumen podemos concluir diciendo que el control inhibitorio se puede definir como un mecanismo flexible, que permite filtrar y suprimir la información irrelevante para evitar la interferencia e inhibir respuestas preponderantes (Belleville, Rouleau, & Van der Linden, 2006).

1.3.2.4. Flexibilidad cognitiva

El concepto flexibilidad cognitiva hace referencia a la capacidad de afrontar situaciones que requieren cambiar y alternar respuestas y esquemas ante diferentes demandas situacionales, debido a cambios en las reglas, tipo de refuerzo, etc. (Monsell, 2003). La flexibilidad cognitiva es el componente de las funciones ejecutivas (Sánchez-Carpintero & Narbona, 2004) responsable de la regulación y control de todo el repertorio de respuestas de la persona (Wecker, kramer, Hallam, & Delis, 2005). Así Gilbert y Burgess en 2008 señalaron que las funciones ejecutivas son las que nos permiten que nos comportemos con flexibilidad, no siendo esclavos de nuestro medio haciendo siempre lo mismo de forma estereotipada ante una determinada situación.

La flexibilidad cognitiva exige una comprensión por parte de la persona de que ha habido cambios y que por tanto, se hace necesario cambiar de patrones para poder lograr la consecución de la meta. La flexibilidad cognitiva permite cambiar rápidamente de respuesta cuando ésta es valorada como no eficaz empleando estrategias alternativas; ésta implica un análisis de las consecuencias que pueden surgir como consecuencia de nuestra conducta, así como un aprendizaje de los errores (Rosselli et al., 2008).

A finales de los años 80 y principios de los 90, Spiro et al., propusieron la Teoría de la Flexibilidad Cognitiva (Spiro & Jehng, 1990; Spiro, Vispoel, Schmitz, Samarapungavan,

& Boerger, 1987), en la que postulan que la flexibilidad cognitiva requiere de múltiples representaciones del conocimiento para favorecer la transferencia del mismo a las nuevas situaciones. La flexibilidad cognitiva constituye por tanto un proceso mental que permite la generación de nuevos esquemas cognitivos, y que estos se incluyan dentro del repertorio de esquemas anteriormente aprendidos adaptándolos y asimilándolos.

Una afectación en la flexibilidad mental refleja dificultades a la hora de la regulación y modulación de la conducta. Como consecuencia, estas alteraciones de la flexibilidad cognitiva afectan a la capacidad generativa de la persona, es decir, a la capacidad de generar objetivos y metas de forma adecuada, problemas para generar nuevos comportamientos, limitación en la creatividad y en la espontaneidad (Martos-Perez & Paula-Perez, 2011).

1.3.2.5. Resolución de problemas

En el año 1972 Newell y Simon definieron la resolución de problemas como una secuencia de operaciones que se desarrollan dentro de un espacio delimitado por un estado inicial y un estado final. Consiste en establecer un plan general que permita lograr el estado final (meta) a través de una serie de etapas, cada una de las cuales contará con una submeta. Para ello, en cada una de estas etapas se hace necesario seleccionar la operación más adecuada entre todas las posibles.

Gran parte de la conducta de las personas está automatizada, sin embargo aún en las rutinas más automatizadas, surgen frecuentemente imprevistos que hacen preciso una reevaluación de la situación, con el fin de detectar nuevas metas y llegar a la toma de decisiones, es decir, surge un problema que se necesita resolver. Este proceso hace que en ocasiones se activen rutinas alternativas ya establecidas y almacenadas, pero hay otras ocasiones en las que es necesario generar nuevos planes de acción para alcanzar las nuevas metas, así como nuevas estrategias para realizar el plan. Es en estos casos, es en los que la resolución de problemas es concebida como una actividad cognitiva muy compleja a la que autores como Norman y Shallice atribuyen al SAS (Norman y Shallice, 1991).

Para la ejecución de resolución de problemas se hacen necesarios por un lado los contenidos de información, que hace alusión tanto a la información nueva que llega al

procesador central a través del sistema perceptivo, como a toda aquella información adquirida y almacenada como consecuencia de aprendizajes previos. Por otro lado son necesarios una serie de procesos cognitivos, en los que hay que diferenciar entre las estrategias y rutinas de pensamiento (memoria procedimental), de aquellos procesos que participan en la función esencial del procesador central, que corresponde a la función organizativa y de planificación que permite la evaluación de metas y de medios, la anticipación de resultados, la formulación de hipótesis, el razonamiento, el juicio o la toma de decisiones. La resolución de problemas está estrechamente relacionada con el aprendizaje, ya que es necesario disponer y aprovechar la experiencia previamente adquirida en cada etapa del proceso, para así abordar de una manera adecuada las siguientes etapas del proceso (Holyoak, 1990). En la resolución de problemas es preciso anticipar los resultados de cada etapa en particular así como los resultados del conjunto de etapas, siendo necesario controlar dichos resultados para así poder corregir los posibles errores que alejarían la consecución de la meta.

1.3.2.6. Evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas

De acuerdo con la Asociación Americana de Psicología (APA, en sus siglas en inglés), la evaluación neuropsicológica es el proceso mediante el cual se utilizan test y procedimientos estandarizados para valorar de forma sistemática las áreas de inteligencia, resolución de problemas y capacidad de conceptualización, planificación y organización, atención, memoria y aprendizaje, habilidades académicas y habilidades perceptivas y motoras (www.apa.org). La APA recomienda que se realicen evaluaciones neuropsicológicas en aquellos casos en los que se sospeche la existencia de un posible déficit cognitivo o conductual relacionado con el cerebro, indicando especialmente los siguientes casos: daño cerebral traumático, accidentes cerebrovasculares, dificultades de aprendizaje, trastornos por déficit de atención, trastornos neuropsiquiátricos, cuadros epilépticos, enfermedades y tratamientos médicos, efectos de sustancias tóxicas y abuso de drogas y demencias.

En la evaluación neuropsicológica se utilizan aquellas pruebas específicas de la Neuropsicología, de tipo clínico o con pruebas estandarizadas. También se han usado pruebas psicofísicas y existe una creciente utilización de pruebas de neuroimagen

anatómica y funcional que enriquecen los hallazgos obtenidos a través de los test neuropsicológicos.

La existencia de los diferentes modelos teóricos surgidos en un intento por explicar las funciones ejecutivas, ha generado diferentes propuestas para su evaluación. Algunos autores han señalado esta problemática (García-Molina, Tirapu-Ustárroz, & Roig-Rovira, 2007) señalando además las dificultades para diseñar un test que permita medir exclusivamente funciones ejecutivas. Teniendo en cuenta la gran variedad de instrumentos de medida existentes para la evaluación de las funciones ejecutivas, en este apartado nos centraremos en explicar aquellas empleadas con mayor frecuencia en el ámbito clínico e investigador, y que a su vez están relacionadas con los componentes de la función ejecutiva objeto de esta tesis doctoral.

Continuous Performance Test

El Continuous Performance Test II (CPT-II) es la versión II de una medida de atención sostenida, de control de impulsos y de velocidad de procesamiento de la información. El CPT-II presenta un conjunto de letras en la pantalla del ordenador. El participante debe presionar en la barra de espacio cada vez que vea aparecer una letra, exceptuando cuando aparece la “X” en cuyo caso no debe hacer nada. La administración de la tarea dura 14 minutos. La consistencia interna de las diferentes variables que componen el test es de 0.83 a 0.94 (Conners K & MHS staff, 2000).

Dígitos del WAIS-III

Dentro de las baterías para evaluar la inteligencia en adultos propuestas por Wechsler (WAIS-III) (Wechsler, 1997), se encuentra el subtest de Dígitos. Este subtest a su vez se divide en dos tareas: 1) *dígitos directos*, descrita como una tarea de atención en la que el participante debe repetir una serie de números en el mismo orden en el que se los ha dicho el examinador; y 2) *dígitos inversos*, tarea de memoria de trabajo en la que se mide la habilidad para transformar y manipular mentalmente información. En esta tarea el participante debe repetir los números en el orden inverso (comenzando por el último y acabando en el primero) a como lo ha dicho el examinador (Anexo 6). El subtest de dígitos ha mostrado una validez de 0.82.

Letras y Números del WAIS-III

Incluido también en la escala Wechsler de inteligencia para adultos encontramos el subtest de letras y números. Es una tarea de memoria de trabajo, que mide la habilidad de

transformar y manipular mentalmente la información. Al participante se le proporciona una serie de números y letras y se le pide que lo repita en un determinado orden (primero los números en orden ascendente y luego las letras en el orden del abecedario) (Anexo 6). El subtest de letras y números ha mostrado una validez entre 0.60 y 0.80.

Test de Stroop

Una de las tareas clásicas empleadas para evaluar el control inhibitorio cognitivo es el Test de Stroop, medida clásica de la inhibición de respuestas prepotentes. La tarea Stroop está constituida por tres ensayos. En el primer ensayo, el participante debe leer en alto unas palabras escritas. En el segundo ensayo, los estímulos consisten en un grupo de letras “X” con un color de tinta determinado y el participante debe indicar el color de cada una. En el tercer ensayo, el participante debe decir el color en el que está impresa la palabra, no leer la palabra. En todos los ensayos hay un total de 100 estímulos. Al participante se le conceden 45 segundos para la realización de cada uno de los ensayos (Anexo 8). El Test de Stroop ha mostrado una fiabilidad consistente (con un rango de 0.73 a 0.86) (Golden, 1975; Golden, 1994).

El efecto Stroop, fue descrito por primera vez por su descubridor John R. Stroop, en el año 1935. Describe la interferencia que se produce en una persona cuando debe realizar una tarea en la que debe indicar el color de la tinta con la que está escrita una palabra, que no coincide con el significado de la palabra en sí. Una realización adecuada de esta tarea requiere la ejecución de un proceso controlado de una tarea novedosa, mientras es necesario impedir la intrusión de un proceso automático como es en este caso la lectura.

Trail Making Test

Una tarea muy empleada para la evaluación de las funciones ejecutivas es el Trail Making Test (TMT), por la rapidez de su aplicación y el escaso coste económico que implica. El TMT es un test de velocidad de procesamiento, cambio atencional y flexibilidad cognitiva. Consta de dos partes. Una parte A en la que el participante debe dibujar una línea que una los números en orden ascendente (1-25). En la parte B el participante debe dibujar una línea que una de forma alternante números y letras, ordenando los números de forma ascendente y las letras en el orden del abecedario (1-A-2-B-3-C...). En todos los ensayos el participante debe hacerlo lo más rápido que pueda procurando no cometer ningún error. Se registra el tiempo empleado en la realización de la parte A y de la parte B (Anexo 9). El TMT ha demostrado una consistencia en muestras

con patología neuropsiquiátrica (esquizofrenia, alcoholismo, etc.) entre 0.69 y 0.94 para la parte A y entre 0.66 y 0.86 en la parte B (Goldstein & Watson, 1989; Reitan, 1959).

Test de clasificación de cartas de Wisconsin

Finalmente el test de clasificación de cartas de Wisconsin (WCST) es una tarea que mide generación de conceptos, cambio de set cognitivo, la habilidad para inhibir respuestas prepotentes, razonamiento abstracto, solución de problemas y atención sostenida (Sue-Baron, 2004). Consiste en 4 tarjetas modelo y 128 tarjetas de prueba (divididas en dos grupos de 64 tarjetas), que contienen dibujos que varían en la forma (cruces, círculos, triángulos o estrellas), color (rojo, azul, amarillo o verde), y número de figuras (uno, dos, tres o cuatro). El examinador coloca las 4 tarjetas modelo delante del participante y le entrega un grupo de 64 tarjetas al participante. A continuación, se le pide que clasifique cada una de las tarjetas según el criterio que quiera el propio participante. El examinador le dirá si la respuesta es correcta o no. Durante la realización de la tarea las normas de clasificación van cambiando, siendo el orden de clasificación de las categorías invariable (color, forma y número) (Anexo 10). El WCST ha demostrado una generalización de sus diferentes componentes, que oscila en un rango de 0.52 a 0.71 (Heaton, Chelune, Talley, HKay, & Curtiss, 2001).

Muchos autores aconsejan que junto con los test o baterías neuropsicológicas se empleen cuestionarios que recojan información sobre el funcionamiento global de la persona (ver por ejemplo Tirapu et al., 2002). De igual modo Burgess et al., (1998), refieren la importancia de recoger también información de naturaleza emocional (Burgess, Alderman, Evans, Emslie, & Wilson, 1998).

1.3.3. Funciones ejecutivas en los TEA sin discapacidad intelectual

A lo largo de la historia reciente ha existido un interés creciente por entender el funcionamiento psicológico de los TEA y para ello se han propuesto distintas teorías cognitivas explicativas, incluyendo, pero no solo, la Teoría de la Mente, la Teoría de la Coherencia Central o la Teoría de la Disfunción Ejecutiva.

La Teoría de la Mente (ToM) (Baron-Cohen, Tager-Flusberg, & Cohen, 2000) propone que las dificultades para atribuir estados mentales y emocionales a otras personas están en la base de las dificultades que experimentan las personas con TEA. Aunque esta

teoría permite explicar las alteraciones socio-comunicativas asociadas al autismo, no es capaz de explicar las dificultades no sociales del trastorno.

La Teoría de la Coherencia Central (Frith, 1989) propone que el autismo se caracteriza por un desequilibrio en la integración de la información. En base a esta teoría Frith predijo que las personas con autismo serían relativamente buenas en aquellas tareas en las que se primaba la atención en la información local (procesamiento fragmentario), pero que lo harían mal en aquellas tareas que requiriesen de un procesamiento global de la información.

Una de las teorías cognitivas propuestas en los últimos años que trata de explicar el funcionamiento psicológico de los TEA, y que aborda las características no sociales de estos pacientes es la *Teoría de la Disfunción Ejecutiva* (Ozonoff, Pennington, & Rogers, 1991).

La relación entre función ejecutiva y autismo ha sido muy debatida (Hill & Bird, 2006). Existen numerosos estudios que avalan la existencia de alteraciones en funcionamiento ejecutivo en pacientes con autismo (Geurts, Corbett, & Solomon, 2009; Hill, 2004; Hill & Frith, 2003; Hill, 2004; Hughes & Russell, 1993; Ozonoff, McMahon, Filloux, 1994; Ozonoff, Pennington, et al., 1991; Pennington, 1996; Prior & Hoffmann, 1990; Rumsey & Hamburger, 1988). No obstante la literatura arroja resultados contradictorios acerca de un funcionamiento preservado o afectado en el caso de los pacientes con trastorno del espectro autista sin discapacidad intelectual (TEA-SDI) en pruebas de atención (Bogte, Flamma, van der Meere, & van Engeland, 2008; Corbett, Constantine, Hendren, Rocke, & Ozonoff, 2009; Hill & Bird, 2006; Kaland, Smith, & Mortensen, 2008; Katagiri, Kasai, Kamio, & Murohashi, 2013; Kilincaslan, Motavalli Mukaddes, Sozen Kucukyazici, & Gurvit, 2010; Narzisi, Muratori, Calderoni, Fabbro, & Urgesi, 2013; Xiao et al., 2012), memoria de trabajo (Andersen et al., 2013; Corbett et al., 2009; Cui, Gao, Chen, Zou, & Wang, 2010; Geurts, Verté, Oosterlaan, Roeyers, & Sergeant, 2004; Goldberg et al., 2005; Morris et al., 1999; Russo et al., 2007), flexibilidad mental (Corbett et al., 2009; Kaland et al., 2008; Kilincaslan et al., 2010; McLean, Johnson Harrison, Zimak, Joseph, & Morrow, 2014), control inhibitorio (Ambery, Russell, Perry, Morris, & Murphy, 2006; Bogte et al., 2008; Corbett et al., 2009; Katagiri et al., 2013; Kilincaslan et al., 2010; McLean et al., 2014; Narzisi et al., 2013; Sachse et al., 2013; Sanderson & Allen, 2013; Xiao et al., 2012), y tareas de resolución de problemas

(Kilincaslan et al., 2010; Troyb, Orinstein, et al., 2014), todas ellas funciones consideradas como componentes incluidos dentro de las funciones ejecutivas.

Kaland et al., (2008) compararon el rendimiento en el WCST (informatizado) en pacientes con AAF y SA con controles sanos. Sólo encontraron diferencias estadísticamente significativas, presentando un peor rendimiento los pacientes, en la categoría de fallos para mantener la actitud (situación en la que una vez realizados 5 ensayos de acuerdo al criterio de clasificación vigente, aparentando el participante haber descubierto el principio de categorización, comete un error no llegando a completar la categoría). Estos autores sugieren que estos resultados son indicativos de problemas de *atención sostenida* (Kaland et al., 2008). Estos problemas atencionales han sido también reportados por Corbett et al (2009) en una muestra de niños con AAF, en la que además encontraron que estos problemas atencionales se veían incrementados cuando las tareas implicaban un cambio atencional, en las que se debía pasar de una atención centrada en el detalle del estímulo, a una atención más globalizada (Corbett et al., 2009). Por el contrario, existen estudios en la literatura que han encontrado una ejecución similar en tareas de atención en pacientes con TEA-SDI cuando se les compara con controles sanos. En esta línea encontramos el estudio realizado por Kilincaslan et al., en 2010, en el que encontraron que el rendimiento de los niños y adolescentes con diagnóstico de SA en tareas de atención sostenida (CPT) era igual que el obtenido por los controles sanos, o estudios en los que con el empleo también de tareas informatizadas encontraron un rendimiento similar en tareas de atención alternante entre adultos con AAF y controles (Bogte et al., 2008).

A pesar de que no todos los autores coinciden en encontrar déficits en todos los componentes de la función ejecutiva, sí que coinciden la mayoría en que estos pacientes presentan siempre tiempos de reacción (latencia de respuesta) mayores. Estos tiempos de respuesta mayores aparecen incluso en aquellos casos en los que la ejecución de la tarea de los pacientes no difiere de la de los controles. Bogte et al., (2008), aplicaron una batería neuropsicológica para evaluar diferentes dominios de función ejecutiva en pacientes con AAF, y aun no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre controles y pacientes en ninguno de los dominios que evaluaron, sí que encontraron latencias de respuestas mayores en el grupo de pacientes, viéndose ésta además incrementada en aquellos pacientes que estaban con tratamiento farmacológico (Bogte et al., 2008). Estos mismos resultados con mayor latencia de respuesta en la ejecución de las tareas, se han

encontrado en más estudios de pacientes con AAF (Sachse et al., 2013) y en niños con Síndrome de Asperger (Cui et al., 2010). Un estudio que encontró datos contradictorios en relación a la latencia de respuesta en la ejecución de tareas, fue el realizado por Xiao et al., en 2012. En su estudio evaluó el rendimiento en niños con AAF en 2 tareas de inhibición. Los niños con AAF presentaban latencias de respuesta mayores que el grupo control en tareas de go-no; en cambio estas diferencias no se encontraron cuando la tarea de inhibición que realizaban era el Stroop (Xiao et al., 2012). Lo que sugiere que la demora en la latencia de respuestas se vería afectado por las características de la tarea.

Respecto a la *memoria de trabajo verbal* Andersen et al., (2013) estudiaron este dominio en un grupo de niños con AAF con y sin comorbilidad psiquiátrica de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y un grupo con diagnóstico de TDAH. Los resultados que obtuvieron fueron que los pacientes con AAF y comorbilidad psiquiátrica de TDAH presentaban peores puntuaciones que aquellos que no presentaban comorbilidad. No obstante, estos últimos continuaban teniendo puntuaciones peores y estadísticamente significativas comparadas con el grupo de controles. Estos autores concluyen, que independientemente de que presenten dificultades atencionales o no, los niños con TEA-SDI presentan una ejecución inferior en memoria de trabajo verbal en comparación con niños sanos. Estos resultados van en la misma línea que la revisión publicada por Russo en 2007. En contra a los resultados previos, Faja en 2014 estudió la memoria de trabajo verbal en un grupo de niños con TEA-SDI y la comparó con un grupo de niños sanos, pareados en edad y CI, y no encontró diferencias en la ejecución entre ambos grupos.

Los estudios en *memoria de trabajo visual y espacial*, tampoco arrojan datos claros sobre si el rendimiento de los TEA-SDI en este dominio se encuentra afectado o no. Con respecto a la *memoria de trabajo visual* hay estudios que no han encontrado alteraciones en adolescentes con AAF (Geurts, Verté, Oosterlaan, Roeyers, & Sergeant, 2004); en cambio Ambery et al., en 2006 realizaron un estudio en el que encontraron que pacientes con SA presentaban alteraciones estadísticamente significativas en memoria de trabajo visual. En esta misma línea de resultados, se encuentra el estudio de Paloscia et al., (2013). Estos autores compararon el rendimiento en tareas de memoria de trabajo visual entre tres grupos, pacientes con SA, pacientes con TDAH y controles sanos, y encontraron déficits en memoria de trabajo visual en el grupo de pacientes con SA cuando se les comparaba tanto con el grupo control como con el grupo diagnóstico de TDAH. En lo referente a la

memoria de trabajo *espacial* hay estudios que han mostrado alteraciones en niños y adolescentes con AAF (Corbett et al., 2009; Goldberg et al., 2005; Landa & Goldberg, 2005; Morris et al., 1999; Sachse et al., 2013; Verté, Geurts, Roeyers, Oosterlaan, & Sergeant, 2006). Entre estos autores que encontraron déficit en memoria de trabajo espacial se encuentran los trabajos de Minshew, quien en repetidas publicaciones en la que ha estudiado este dominio cognitivo, ha replicado los resultados tanto en niños, como en adolescentes como en adultos con TEA de alto funcionamiento (Corbett et al., 2009; Luna, Doll, Hegedus, Minshew, & Sweeney, 2007; Steele, Minshew, Luna, & Sweeney, 2007; Williams, Goldstein, Carpenter, & Minshew, 2005; Williams, Goldstein, & Minshew, 2006). Por el contrario, autores como Sinzig et al., (2008) compararon tres grupos diagnósticos de niños y adolescentes con AAF/SA, TDAH y AAF/SA con comorbilidad de TDAH y encontraron que los niños y adolescentes con AAF/SA no presentaban diferencias estadísticamente significativas con el grupo control en tareas de memoria de trabajo espacial. Este déficit tampoco lo encontró cuando comparó el rendimiento en tareas de memoria de trabajo espacial entre el grupo diagnóstico AAF/SA y el grupo AAF/SA con comorbilidad de TDAH. En esta misma línea de resultados se encuentran los estudios de Ozonoff et al., (2001) y Happé et al., (2006) (Happe, Booth, Charlton, & Hughes, 2006).

Un estudio interesante es el realizado por Cui et al en 2010, en él compararon el rendimiento en tareas de memoria de trabajo verbal y espacial entre un grupo de niños con SA y controles sanos pareados en edad y CI. Encontró que los pacientes con SA presentaban una buena ejecución en las tareas de memoria de trabajo verbal, no viéndose afectado su rendimiento por el incremento en dificultad de la tarea; por el contrario, encontraron un rendimiento por debajo de la media en las tareas de memoria de trabajo espacial, en las que requerían de mayor tiempo para su ejecución, viéndose su rendimiento afectado cuando la tarea incrementaba en dificultad. Estos autores sugieren a la luz de sus resultados que los pacientes con SA tendrían un desarrollo asimétrico de la memoria de trabajo. De este modo, presentarían ventajas en las tareas de memoria de trabajo que requieren del funcionamiento del bucle fonológico (contenido verbal), y por el contrario presentarían déficits en aquellas tareas que requieren de la puesta en marcha de la agenda visoespacial. Sugieren que este desbalance entre ambos subcomponentes de la memoria de trabajo descrita en el modelo de Baddeley (Baddeley, 1986, 1992; Baddeley & Hitch, 1974) sería probablemente consecuencia de un déficit parcial en el ejecutivo central, componente encargado de coordinar y controlar ambos subcomponentes (Cui et al., 2010).

Acorde con estos resultados encontrados, Nakahachi et al., (2006) encontraron también discrepancias en la realización de tareas de memoria de trabajo en niños con Síndrome de Asperger, variando su ejecución en función de si éstas eran de contenido verbal o si por el contrario era de contenido visual. Un aspecto común a la mayoría de los estudios de memoria de trabajo es que los problemas en este dominio cognitivo se ven incrementados cuando las tareas con las que se evalúan son más ecológicas, y por lo tanto para una adecuada realización de la tarea se requiere un procesamiento de información con contenido social (Barendse et al., 2013; Landa & Goldberg, 2005; McGonigle-Chalmers, Bodner, Fox-Pitt, & Nicholson, 2008; Williams, Goldstein, & Minshew, 2006).

Comparando funciones ejecutivas y función visomotora en adolescentes y adultos con AAF y sujetos control, Sachse et al., (2013), estudiaron el rendimiento en tareas de *inhibición* con soporte informático y encontraron un rendimiento dentro de lo normal en el primer grupo en tareas de control inhibitorio. Este mismo resultado ha sido reportado por otros autores en niños y adolescentes con Síndrome de Asperger a los que se les aplicó el Test de Stroop (Kilincaslan et al., 2010; Semrud-Clikeman, Walkowiak, Wilkinson, & Butcher, 2010), y con pacientes con AAF, en los que aún no encontrando diferencias con respecto al grupo control en tareas de inhibición, sí que encontraron que requerían de mayor tiempo para realizar las tareas, efecto que se veía incrementado cuando los pacientes estaban con tratamiento farmacológico (Bogte et al., 2008; Geurts et al., 2004; Goldberg et al., 2005). Al igual que en los dominios cognitivos de función ejecutiva descritos anteriormente, la literatura arroja resultados contradictorios con respecto al *control inhibitorio*. Sinzig (2008) por su parte, en el mismo estudio explicado anteriormente encontraron que los niños y adolescentes con AAF/SA con comorbilidad con TDAH presentaban más problemas de inhibición que los que no presentan comorbilidad con TDAH; y a su vez los pacientes con AAF/SA sin comorbilidad con TDAH presentaban alteraciones similares a las de los pacientes con TDAH en inhibición. Concluyendo que los déficits en inhibición no eran un aspecto característico y diferenciador de los AAF/SA con respecto a los pacientes con TDAH (Sinzig, Morsch, Bruning, Schmidt, & Lehmkuhl, 2008). En la posición opuesta se encuentran aquellos estudios que sí encuentran déficits en inhibición en pacientes con TEA-SDI, llegando a considerar la disfunción en inhibición como un rasgo característico de estos pacientes (Corbett et al., 2009; Robinson, Goddard, Dritschel, Wisley, & Howlin, 2009; Xiao et al., 2012), consecuencia de un posible problema en los mecanismos inhibitorios (Katagiri et al., 2013). Corbett et al., (2009)

compararon el rendimiento en tareas de inhibición visual y auditivas entre un grupo de niños con TEA de alto funcionamiento y pacientes con diagnóstico de TDAH, en él encontraron un rendimiento significativamente inferior en el grupo TEA cuando los comparaba con los controles, en cambio cuando comparaba el grupo de pacientes con TEA y el grupo TDAH sólo encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tarea visual, por lo que llegan a sugerir que algunos TEA presentan un perfil cognitivo similar al de algunos pacientes con TDAH. Por su parte, Xiao et al., (2012) emplearon diferentes tareas de inhibición y encontraron que los problemas de inhibición en estos pacientes eran independientes del CI y de las habilidades verbales, siendo esta alteración relativamente estable a lo largo de la infancia. En la misma línea Jonhson et al., (2007) encontraron que los niños con AAF presentaban mayor número de errores de comisión, indicativo de un déficit en inhibición. Todos estos resultados serían indicativos de un déficit en inhibición en TEA de alto funcionamiento; en cambio como indicaron Nydén et al., (1999) en el estudio que realizaron evaluando las funciones ejecutivas comparando tres grupos (TDAH, SA y trastornos en la lecto-escritura) encontraron que todos ellos presentaban alteraciones en el funcionamiento ejecutivo especialmente el grupo con TDAH, entre los que se encontraría el dominio en inhibición, pero no sería un marcador específico de ninguno de los diagnósticos evaluados (Nydén, Gillbert, Hjelmkist, & Heiman, 1999).

Estudios más matizados son por ejemplo el realizado por Sanderson et al., en 2013, en que los autores evalúan el rendimiento de niños con TEA en tres tareas que medían tres subcomponentes de la inhibición (inhibición ante la demora, control de la interferencia y resistencia al distractor). En sus resultados encontraron que los niños con TEA únicamente presentaban déficits en la tarea de control de la interferencia. Estos autores sugirieron que para una evaluación rigurosa del rendimiento de estos pacientes en control inhibitorio, es necesario emplear pruebas neuropsicológicas que puedan evaluar todos sus componentes, permitiendo discriminar de forma exacta dónde se encuentran las alteraciones. A favor de esta propuesta también encontramos el estudio de Christ et al., en 2007, quienes empleando cuatro tareas informatizadas para la evaluación de la inhibición, encontraron que estos pacientes presentaban un peor rendimiento, siendo éste estadísticamente significativo, únicamente en 2 de las cuatro tareas (tarea go-no go y stimulus response reversal task). Estos autores al igual que Sanderson & Allen (2013) indican la necesidad de realizar estudios en los que se midan los diferentes componente del control inhibitorio, para de ese

modo poder describir de un modo más preciso las alteraciones en inhibición características de los TEA.

Con respecto a la *flexibilidad cognitiva* existen también datos contradictorios. Utilizando la tarea de WCST, se han reportado diferencias con mayor número de errores perseverativos en niños y adolescentes con Síndrome de Asperger comparados con controles sanos (Kilincaslan et al., 2010). También en adultos con Síndrome de Asperger se han encontrado alteraciones en flexibilidad cognitiva, con exceso de errores de perseveración, también en la prueba de WCST (sin alteraciones en inhibición ni diferencias globales entre CIV y CIM) (Ambery et al., 2006). Sin embargo, en un estudio en el que se comparó adultos con AAF y controles y se estudió la flexibilidad cognitiva con el uso de test bastante simples (Bogte et al., 2008), los autores no encontraron diferencias en flexibilidad mental; los pacientes mostraban una ejecución más lenta, que podría ser consecuencia de problemas motores o una ineficacia cognitiva; estos autores elucubran que esta lentitud en la ejecución podría ser la base por la que otros estudios encuentran problemas de flexibilidad cognitiva en este tipo de pacientes; indican además que la mayoría de los estudios en los que se han encontrado alteraciones en flexibilidad cognitiva, son en aquellos trabajos en los que la muestra de estudio estaba constituida en términos generales por niños y adolescentes, que por lo general suelen mejorar su rendimiento con el paso del tiempo. Geurts et al., (2004) plantean la cuestión de cómo de específicos son los déficits en función ejecutiva en niños con AAF (comparado con niños con TDAH y trastornos de conducta oposicionista) y encontraron que la planificación y la flexibilidad cognitiva constituían dominios que se encontraban más afectados en los AAF cuando se les comparaba con TDAH. Por su parte Paloscia et al., (2013) en un estudio en el que comparó con TDAH pacientes con Síndrome de Asperger y controles sanos encontraron que los pacientes con SA presentaban déficits en tareas de flexibilidad cuando se les comparaba con controles sanos, y que su rendimiento era incluso peor que el encontrado en los pacientes con TDAH en este tipo de tareas. Estas características en el perfil cognitivo con alteraciones en flexibilidad cognitiva fueron también encontrados por otros autores indistintamente de los instrumentos de medida empleados para su evaluación (Corbett et al., 2009; Sinzig et al., 2008). En la posición contraria a estos hallazgos de alteraciones en flexibilidad cognitiva, Kaland et al., en 2008 estudiaron en una muestra de pacientes con AAF y SA su rendimiento en la tarea WCST informatizada. La ejecución de los pacientes fue peor que en el caso de los controles en todas las categorías del WCST, pero solo

encontró diferencias estadísticamente significativas en la categoría de fallos para mantener la actitud (Kaland et al., 2008). Por su parte, Sachse et al., en 2013 encontraron en pacientes con AAF que la flexibilidad se encontraba preservada. Estos mismos resultados fueron encontrados en niños con TEA de alto funcionamiento por autores como Goldberg et al., (2005) y Robinson et al., (2009). En un estudio recientemente publicado, Faja et al., (2014) estudiaron la flexibilidad cognitiva en un grupo de niños con TEA-SDI y un grupo control, en unos primeros análisis encontraron que aunque ambos grupos estaban pareados en edad y CI, las puntuaciones de los pacientes con TEA en la prueba WCST eran más bajas. En cambio esas diferencias desaparecieron cuando repitió esos mismos análisis controlando por CI, por síntomas relacionados con aspectos sociales y comunicativos y síntomas repetitivos.

En relación al dominio de *solución de problemas* parece que es en el que se encuentra mayor consenso entre los diferentes autores. Kilincaslan et al., (2010) en su estudio encontraron que los niños y adolescentes con SA presentaban un menor número de respuestas a nivel conceptual y un menor número de categorías completas; categorías del WCST relacionadas con la solución de problemas. En un estudio en el que se comparó el rendimiento de pacientes con AAF y SA y controles sanos en la realización de problemas verbales, encontraron perfiles diferenciados entre ambos grupos diagnósticos, siendo los pacientes con AAF los que empleaban estrategias menos eficaces a la hora de realizarlos. Por el contrario, no encontraron diferencias en tareas de planificación en ninguno de los grupos (Alderson-Day, 2014). Con respecto a tareas matemáticas, Troyb et al., (2014) encontraron que los pacientes con AAF presentaban un rendimiento inferior en tareas de resolución de problemas en comparación con el grupo control con el que se le comparó. En un estudio llevado a cabo por Hills y Bird en 2006, en el que evaluaron las funciones ejecutivas en un grupo de pacientes con Síndrome de Asperger, sus resultados mostraron que estos pacientes presentaban dificultades en tareas de planificación y solución de problemas, especialmente en aquellos que tenían un contenido multitarea. Estos déficits en solución de problemas y planificación también fueron encontrados por otros autores en pacientes con TEA-SDI (Robinson et al., 2009; Sinzig et al., 2008). Autores como Geurts et al., (2004) concluyen en su estudio que aunque en la mayoría de los dominios de función ejecutiva evaluados en los niños con TEA-SDI mostraban alteraciones, uno de los que especialmente estaba alterado era el de planificación y resolución de problemas.

Por tanto, cuando se revisan los trabajos publicados en los que se estudia la función ejecutiva en niños y adolescentes con TEA-SDI, se encuentra que la información que proporcionan no es del todo aclaratoria, sobre la existencia o no de alteraciones en estos pacientes. Entre los motivos encontrados que hacen difícil la interpretación de los resultados se encuentran aspectos como la heterogeneidad de las muestras de pacientes empleadas, en las que en muchos casos presentan diferentes rangos de CI, los grupos controles con los que se comparan en muchas ocasiones no son los más adecuados, y finalmente cabe añadir la gran variabilidad de las pruebas empleadas para evaluar la función ejecutiva, que dificulta enormemente la generalización de los resultados.

Con respecto a la tarea encontramos que los resultados que proporcionan los diferentes estudios se ven condicionados por las características de la tareas, ejemplo de ello son aquellos estudios que encuentran un rendimiento normal en función ejecutiva en TEA-SDI cuando las tareas se realizan de forma informatizada (Kaland et al., 2008; Sachse et al., 2013). Incluso estudios que han encontrado que los niños con SA mostraban una tendencia a mejorar su ejecución en la realización de tareas de función ejecutiva cuando el entrenamiento se hacía con soportes informáticos, pese a que su ejecución se seguía caracterizando por la presencia de conductas perseverativas y poca iniciativa (Veenstra, Van Gemert, & Van der Meulen, 2012). No obstante, en la literatura sí que podemos encontrar estudios que pese a emplear este tipo de soporte continúan encontrando alteraciones en función ejecutiva (Hughes, Russell, & Robbins, 1994; Yoran-Hegesh, Kertzman, Vishne, Weizman, & Kotler, 2009). Otra distinción relevante con respecto a las características de la tarea es la relacionada con el tipo de tarea, es decir si son pruebas clásicas de evaluación de función ejecutivas, o si por el contrario son más ecológicas. En este sentido, estudios como el de Hills et al en 2006 encontraron que el rendimiento de los pacientes con TEA-SDI se veía más afectado cuando las tareas eran ecológicas. Haciendo una revisión global de todos los estudios revisados, encontramos dos aspectos en los que parecen coincidir la mayoría de los autores independientemente del dominio de función ejecutiva que se evalúe. En primer lugar, los resultados de los estudios coinciden en la idea de que estos pacientes presentan mayor número de dificultades en aquellas tareas que requieren de mayor cantidad de información que procesar y que por tanto, implica mecanismos cognitivos más complejos (Cui et al., 2010; Hill & Bird, 2006; Yoran-Hegesh et al., 2009), estos hallazgos han sido encontrados igualmente incluso en estudios en los que la tarea se realizaba con soporte informático (Hughes et al., 1994). En segundo lugar,

los resultados de los estudios también coinciden en la idea de que los pacientes con TEA-SDI presentan un incremento en la latencia de respuesta en las tareas que realizan, indistintamente de que su ejecución sea o no similar al grupo control con los que se les compara (Bogte et al., 2008; Cui et al., 2010; Sachse et al., 2013; Xiao et al., 2012; Yoran-Hegesh et al., 2009).

1.3.4. Inteligencia y funciones ejecutivas: ¿constructos intercambiables?

En 1924 Louis L. Thurstone refiere en su obra “The nature of intelligence” que una persona inteligente es aquella que posee la capacidad de controlar sus impulsos con el fin de examinar y poder decidir analíticamente entre las diferentes alternativas que se le presentan. Como se ha mencionado en el apartado de funciones ejecutiva, éstas engloban un amplio conjunto de funciones de autorregulación que permiten el control, organización y coordinación de las funciones cognitivas, respuestas emocionales y comportamentales. A día de hoy ambos constructos se han caracterizado por una falta de consenso entre expertos, debido a que constituyen fenómenos complejos difíciles de definir conceptualmente.

Algunos autores interesados en estudiar la posible relación entre ambos constructos han adoptado la estrategia de crear una línea de investigación que trata de ver la posible relación entre los test psicométricos que miden inteligencia y los que miden rendimiento en funcionamiento ejecutivo. En esta línea se encuentran estudios como los de Duncan et al., (1995) quienes estudiaron ambos constructos en pacientes con lesión cerebral frontal. Encontraron grandes diferencias entre los resultados obtenidos por una prueba de inteligencia y los obtenidos por una prueba de funcionamiento ejecutivo. Argumentaron que estos resultados podían explicarse a partir de la división del factor g en *inteligencia fluida* e *inteligencia cristalizada* propuesta por Cattell (Cattell, 1971), en la que la *inteligencia fluida* está vinculada con las capacidades necesarias para razonar, crear nuevos conceptos, resolver problemas, etc., es decir, las habilidades necesarias para adaptarse satisfactoriamente a estímulos desconocidos; y la *inteligencia cristalizada* está relacionada con el entorno y estimulación, así como con los conocimientos que hacen que aumenten con la experiencia y aprendizaje. Para Cattell, aunque ambas inteligencias tienen un componente hereditario y de aprendizaje, la *inteligencia fluida* estaría ligada al desarrollo neurológico y por tanto libre de influencias culturales o sociales. En relación a esta visión,

Duncan et al., (1995) proponen que las diferencias encontradas en el efecto del daño cerebral tendría que ver con un daño mayor en la inteligencia fluida, medida mejor por los test de funciones ejecutivas. Sin embargo, en otros contextos, los resultados no son consistentes con los expuestos. Obonsawin et al., en 2002 encontraron en su estudio que los test de inteligencia y los de función ejecutiva correlacionaban significativamente, por lo que llegaron a la conclusión de que los test de función ejecutiva que emplearon constituían una excelente medida de inteligencia. Por su parte, Zook et al., en 2004, encontraron diferencias en la ejecución de tareas de inteligencia fluida, memoria operativa e inhibición, por lo que llegaron a la conclusión de que los procesos cognitivos implicados no eran exactamente los mismos.

Basándose en el modelo de función ejecutiva propuesto por Miyake (Miyake et al., 2000), Friedman et al., (2006) estudiaron la relación entre inteligencia fluida, inteligencia cristalizada y funciones ejecutivas. Encontraron una fuerte relación entre inteligencia tanto cristalizada como fluida con la capacidad de actualización pero no con el resto de componentes del modelo. La ausencia de relación entre inteligencia y los dos componentes restantes del modelo de Miyake, la atribuyeron a la incapacidad por parte de las medidas de inteligencia para valorar dichas capacidades cognitivas. Llegando a la conclusión de que la valoración de la inteligencia no implica la valoración de las funciones ejecutivas.

Siguiendo la línea de estudio iniciada por Duncan, los autores Wood y Liosi en 2007 evaluaron a un conjunto de pacientes con daño cerebral frontal con pruebas de inteligencia y de función ejecutiva. Mediante un análisis factorial, identificaron dos componentes principales que permitían explicar el 52,9% del total de la variabilidad, el primero de los cuales al que denominan factor e, que reflejaría el componente específico de los test ejecutivos estudiados, y el segundo factor que podría considerarse el factor g, puesto que mostraba una correlación elevada con los resultados de los test de inteligencia que aplicaron.

A la vez que acontecían todos estos hallazgos previamente descritos, existía otra línea de investigación que estudiaba la relación entre la inteligencia y la memoria de trabajo. Si bien es cierto que existe acuerdo en la relación entre ambos constructos y existe evidencia científica a favor de esta relación (Ackerman, Beier, & Boyle, 2002; Ackerman, 1988; Colom, Abad, Rebollo-Mesa, & Shih, 2005; Colom, Flores-Mendoza, & Rebollo, 2003; Colom, Rebollo, Palacios, Juan-Espinosa, & Kyllonen, 2004; Colom & Shih, 2004; Kyllonen & Christal, 1990) aún no existe consenso acerca de su relación, consecuencia de

la variabilidad conceptual y terminológica de ambos constructos. En esta línea de investigación Ackerman et al., a finales de los años 80 encontraron una estrecha relación entre la ejecución en tareas de memoria de trabajo e inteligencia, siendo esta relación variable dependiendo de lo novedosa que fuera para los participantes. De tal modo que esta relación sería mayor cuanto más novedosa fuera la tarea, y menor a medida que se adquieren destrezas en su realización. Engel et al., en 1999 proponen que la relación entre la memoria a corto plazo y la inteligencia fluida está mediatizada por la memoria de trabajo. Defienden que la memoria a corto plazo es un sistema mnésico de almacenamiento por un breve periodo de tiempo que se encuentra fuera del foco atencional y de la conciencia, en cambio la memoria de trabajo englobaría los contenidos de la memoria a corto plazo. En su estudio, los autores argumentan, que la memoria de trabajo y la inteligencia fluida expresan la habilidad que tiene el individuo para mantener activas las representaciones mentales, siendo el control atencional el elemento común que subyace a la memoria de trabajo y a la inteligencia fluida. Posteriormente en el año 2002, este mismo autor propone que la memoria de trabajo es equivalente al concepto de inteligencia propuesto por Cattell (Cattell, 1963).

En el año 2006 en una investigación realizada por Colom et al., encontraron resultados opuestos a los propuestos por Engle (Engle et al., 1999). Para estos autores la varianza común entre funcionamiento ejecutivo y memoria de trabajo, no explicaba la relación entre inteligencia y memoria de trabajo. De su estudio se derivan tres cuestiones interesantes a señalar (García, Tirapu, Luna, Ibáñez, & Duque, 2010):

1. Obtienen correlaciones entre memoria de trabajo, funcionamiento ejecutivo e inteligencia fluida relativamente bajas, teniendo en cuenta las obtenidas por estudios previos (Engle et al., 1999; Miyake et al., 2000; Miyake, Friedman, Rettinger, Shah, & Hegarty, 2001).
2. Encontraron que la relación entre funcionamiento ejecutivo e inteligencia es más alta que entre inteligencia y memoria de trabajo, consistente con los resultados obtenidos por Miyake et al (2001) pero contrarios a los de Engle et al., (1999).
3. La evaluación de la inteligencia con medidas psicométricas complejas, requieren de mayor participación de las funciones ejecutivas pero no de la memoria de trabajo.

Ackerman et al., (2005) realizaron un meta-análisis de las publicaciones que habían estudiado la relación entre memoria de trabajo e inteligencia entre 1872 y 2002. Sus

resultados indican que la memoria de trabajo comparte menos del 25% de la varianza de la inteligencia general y razonamiento. Los resultados de este autor fueron criticados por Oberauer et al., (2005), quienes al replicar los análisis realizados por Ackerman, encontraron que la memoria de trabajo está estrechamente relacionada con la inteligencia, encontrando que pese a no tratarse del mismo constructo comparten un 72% de la varianza, resultados acorde con estudios previos (Kane et al., 2004; Kyllonen & Christal, 1990; Süß, Oberauer, Wittmann, Wilhelm, & Schulze, 2002).

Como refleja la revisión expuesta en este apartado, en la literatura se encuentran estudios que tratan de ver si ambos constructos son o no lo mismo, ofreciendo diferentes puntos de vista. En la actualidad los que gozan de mayor apoyo, son aquellos que consideran que la inteligencia y las funciones ejecutivas se superponen en algunos aspectos pero no en otros, no siendo por tanto términos intercambiables (Garcia et al., 2010).

Aunque es cierto que las funciones ejecutivas intervienen activamente en todas aquellas conductas que son consideradas “inteligentes”, es importante señalar que para poder considerar a una persona más o menos inteligente, es necesario tener en cuenta no sólo las funciones ejecutivas puramente cognitivas (habilidades cognitivas frías), si no también aquellas que implican las denominadas habilidades cognitivas calientes, que implican los contenidos emocionales y motivacionales (Garcia et al., 2010).

1.4. NEUROIMAGEN

1.4.1. Imágenes por tensor de difusión

Las imágenes por tensor de difusión (DTI) se basan en la propiedad física de la difusión (medida en mm/s^2). La difusión describe el movimiento aleatorio de las moléculas en un área y tiempo de observación determinado, en una solución con concentración uniforme en respuesta a energía térmica, dependiente de factores como el peso molecular, las interrelaciones moleculares, la viscosidad y temperatura (Yang, Nucifora, & Melhem, 2011). A este fenómeno se le conoce como movimiento browniano, descrito por Robert Brown en 1827 (Le Bihan et al., 1986).

Un modelo matemático de evaluación de la difusión se basa en los vectores de Eigen, que configuran una esfera cuando la difusión es isotrópica (misma difusión en todas

la direcciones) y un elipsoide cuando la difusión es anisotrópica (difusión predominante en la dirección del vector de mayor longitud). Las imágenes por tensor de difusión constituyen una técnica idónea para valorar la sustancia blanca de manera no invasiva, permitiendo detectar el grado de anisotropía de las fibras. (Salgado-Pineda & Vendrell, 2004). Cuando las moléculas de agua difunden en todas las direcciones por igual, es decir con la misma magnitud en todas las direcciones (como es el caso del líquido céfalo raquídeo (LCR)) se dice que tiene una difusión isotrópica. En el caso de la sustancia blanca cerebral existen barreras a la difusión, como son la mielina, densidad y diámetro del axón, así como la integridad axonal de la membrana que hacen que la difusión sea diferente en las distintas direcciones, siendo el coeficiente de difusión aparente (CDA) mayor en la misma dirección de los tractos (difusión axial (DA)) y menor en las direcciones perpendiculares (difusión radial (DR)), y es lo que se llama difusión anisotrópica, es decir aquella difusión en la que la difusión domina en la dirección paralela a las fibras (Beaulieu, 2002). Las moléculas de agua se mueven de manera más rápida en paralelo a las fibras nerviosas que en perpendicular.

Las imágenes por tensor de difusión son más sensibles a lesiones en la sustancia blanca permitiendo evaluar los siguientes parámetros:

- La anisotropía fraccional (AF) que proporciona una medida de la dirección de la difusión y detecta lesiones de sustancia blanca (Nitkunan, Barrick, Charlton, Clark, & Markus, 2008). Este índice aporta información sobre la esfericidad de la difusión (Richardson & Price, 2009) y sus valores oscilan entre 0 y 1, alcanzando el máximo de 1 cuando la difusión es lineal y paralela al vector de Eigen primario (el de mayor longitud) siendo indicativo de mayor integridad de las fibras (Mori, Nagae-Poetscher, & Van Zijl, 2005). Una reducción de la AF podría traducirse en reducciones en la mielinización, lesiones axonales o una disminución de la cohesión de las fibras.
- Datos elevados en el índice de difusión radial son indicativos de un incremento de la difusión del agua perpendicular, lo que puede ser indicativo de una reducción en la densidad del axón, un incremento del diámetro del axón, un incremento de la permeabilidad de la membrana (Takahashi et al., 2002), una reducción de la mielinización o de alteración en la morfología de las células de sostén glia (Song et al., 2003; Song et al., 2002; Song et al., 2005).
- El índice de difusión axial proporciona información acerca de la integridad del axón (Glenn et al., 2003), así como los cambios que se producen en el espacio extracelular

(Beaulieu & Allen, 1994). Más detalles acerca de la técnica de DTI, métodos de adquisición, medidas y aplicaciones pueden encontrarse en las referencias que a continuación se indican (Alexander, Lee, Lazar, & Field, 2007; Basser & Jones, 2002; Tournier, Mori, & Leemans, 2011).

1.4.2. Tractografía

La tractografía es una técnica de resonancia magnética (RM) que proporciona una representación en tres dimensiones (3D) de las imágenes por tensor de difusión (Álvarez & Mauriño, 2004; Duque, Roa, & Castedo, 2008; Smith, Snowdon, Wang, & Marksbery, 2000). Esta técnica permite crear imágenes de los tractos y fibras de sustancia blanca del sistema nervioso basándose en las características de la difusión del agua en las diferentes regiones cerebrales (Basser, Mattiello, & LeBihan, 1994), permitiendo así explorar la anatomía, integridad celular o patología (Rugg-Gunn, Symms, Barker, Greenwood, & Duncan, 2001).

La morfología basada en voxel es una técnica estadística de análisis de neuroimagen que permite identificar diferencias morfológicas de cada área en relación con la concentración de la sustancia negra y la sustancia blanca (Junqué, 2009). La tractografía se reconstruye determinando la dirección del movimiento en cada voxel. La direccionalidad de los tractos se representa convencionalmente de la siguiente manera: color rojo: para la dirección derecha izquierda o viceversa; el color azul para la dirección arriba-abajo o viceversa, color verde para la dirección anterior-posterior o viceversa.

1.4.3. Neurodesarrollo

1.4.3.1. Proceso de mielinización cerebral

El proceso de mielinización da su comienzo en el segundo trimestre de gestación, no finalizando este proceso hasta dos décadas después. Es en el primer año de vida cuando parece que se dan los cambios más significativos, siendo el proceso de mielinización el más dominante durante esta etapa (Gao et al., 2009). Tras el segundo año de vida los cambios continúan más sutilmente (Faria et al., 2010). El proceso de mielinización sigue

una dirección rostro-caudal y desde las zonas centrales a las periféricas, iniciando en las áreas de proyección, comenzando por el lóbulo occipital hasta las de asociación (lóbulo frontal) (Gao et al., 2009), siendo ésta una posible explicación de la tardía adquisición de las funciones ejecutivas (Klingberg, Vaidya, Gabrieli, Moseley, & Hedehus, 1999). Así autores sugieren que la maduración de la sustancia blanca lleva a una mayor integridad de las redes neuronales, y como consecuencia a un descenso en la segregación entre las estructuras cerebrales (Hagmann et al., 2010). Esto destacaría el papel fundamental de la sustancia blanca en la conectividad cerebral y la importancia del estudio de estas estructuras, que permitan detectar posibles anomalías tempranas en el grado de sincronización e integración.

Autores como Barnea-Goraly et al., en 2005 encontraron un incremento en los valores de AF en relación con edades comprendidas entre los 6 y los 19 años en áreas prefrontales, cápsula interna, vías que se extiende por los ganglios basales, el tálamo y el fascículo arqueado. En la misma línea Lebel et al., en 2010 estudiaron los cambios que se producían con la edad en el cuerpo calloso en personas con edades comprendidas entre los 5 y los 59 años. En su estudio encontraron que los valores de AF siguen una maduración en forma de U invertida (curva de Poisson), de tal modo que la AF se incrementa durante la niñez, la adolescencia y la edad adulta temprana donde alcanzan su nivel más alto, para un posterior descenso (siendo éste más lento) en la etapa adulta tardía. Sus resultados son coherentes con los encontrados por otros autores (Hasan, Ewing-Cobbs, Kramer, Fletcher, & Narayana, 2008; McLaughlin et al., 2007).

Un estudio mediante DTI, midió el nivel de anisotropía y grosor axonal en niños de 8 a 18 años. Encontraron que el desarrollo de las capacidades cognitivas específicas durante el último periodo de la infancia correlacionaba con la maduración de la sustancia blanca en distintas áreas cerebrales. Encontrando por ejemplo, que el desarrollo de la memoria de trabajo visoespacial se asociaría con un aumento de AF en el lóbulo frontal izquierdo, mientras que el aprendizaje de lectura lo hacía con el lóbulo temporal izquierdo (Nagy, Westerberg, & Klingberg, 2004).

La sustancia blanca tiene un papel fundamental en la generación de vías de conexión en el cerebro, suponiendo un factor importante en el desarrollo de las funciones cognitivas, motoras, conductuales y emocionales (Barnea-Goraly et al., 2005). De tal modo que modificaciones en la sustancia blanca, pueden ocasionar cambios en la capacidad

cognitiva (Keller & Just, 2009). Las fibras de sustancia blanca desde el punto de vista anatómico se clasifican en tres categorías (Filley, 2001):

1. *Fibras de asociación*, que a su vez pueden ser cortas (unen la corteza de dos circunvoluciones próximas, generalmente adyacentes, también denominadas fibras arqueadas o en U, debido a su forma) y largas (unen la corteza de dos puntos distantes pero en el mismo hemisferio). Entre ellas se encuentran el fascículo longitudinal superior, el fascículo frontooccipital superior e inferior, el cíngulo y el uncinado.
2. *Fibras comisurales*, que unen ambos hemisferios cerebrales. Como el cuerpo calloso, la comisura anterior y la hipocampal. El cuerpo calloso está constituido por fibras transversales y es la mayor de todas las comisuras. El cuerpo calloso une entre sí regiones simétricas de los lóbulos parietales, la región posterior de los lóbulos frontales y la región craneal de los temporales. El cuerpo calloso a su vez se divide en cuatro partes: rostro, rodilla, tronco y esplenio. La rodilla une los lóbulos frontales formando el fórceps menor (Fm), mientras que el rodete o esplenio une los lóbulos occipitales formando el fórceps mayor en su porción posterior, y el tapetum que son las fibras que constituyen la parte más posterior del tronco y el esplenio del cuerpo calloso y que forman el techo de proyección occipital de los ventrículos laterales que se proyecta en el lóbulo temporal.
3. *Fibras de proyección* (aférentes y eférentes) que unen la corteza con formaciones de niveles inferiores, fundamentalmente el tálamo, el tronco del encéfalo y la médula. Las más importantes son las talamocorticales, las corticoespinales y las corticobulbares.

1.4.3.2. Proceso de girificación cerebral

La girificación cortical es el proceso por el cual la superficie del cerebro se pliega experimentando unos cambios que dan lugar a pliegues y estrechas hendiduras, denominados giros y surcos. El patrón de plegamiento cerebral es considerado un potente marcador del neurodesarrollo prenatal (Regis et al., 2005). El proceso de girificación cerebral comienza en la semana 16 de gestación intrauterina, viéndose incrementada en gran medida durante el tercer trimestre, que es cuando la corteza cerebral se repliega sobre

sí misma, constituyendo el volumen cortical, proceso durante el cual la sustancia blanca y la superficie cortical aumentan rápidamente (Armstrong, Schleicher, Omran, Curtis, & Zilles, 1995). Hasta la fecha, existen varias teorías que han tratado de explicar el patrón que guía el repliegue cortical. Una de ellas es la teoría que explica el repliegue cortical basado en la tensión. Esta teoría sugiere que regiones fuertemente interconectadas, tiran la una hacia la otra formando los giros (surcos) mientras que aquellas que se encuentran escasamente interconectadas se alargan dejando un espacio permitiendo a la corteza plegarse (Van Essen, 1997). Otras de las teorías es la “hipótesis de la sustancia gris”, esta teoría sugiere que la girificación es el resultado de la proliferación celular en la zona subventricular externa durante la gestación temprana (Zilles, Palomero-Gallagher, & Amunts, 2013), esta hipótesis se basa en los resultados encontrados en estudios con ratones transgénicos, en los que se encontró un aumento de la superficie de los pliegues corticales similar a la de los humanos, y que se obtuvo como consecuencia de controlar el ciclo de salida celular de los precursores neuronales fuera de la zona subventricular exterior (Chenn & Walsh, 2002).

1.4.4. Neuroimagen en TEA

1.4.4.1. Volumen cerebral en autismo

El comienzo temprano de la aparición de los síntomas en los TEA, generalmente antes de los tres años de edad, se ha sugerido que coincide con un crecimiento excesivo del volumen cortical durante los primeros años de vida, seguido por un gradual descenso (Courchesne, 2004; Courchesne et al., 2001).

Estudios longitudinales han demostrado que las personas con autismo presentan un volumen cerebral en el nacimiento considerado normal-bajo, y que posteriormente se produce un incremento rápido y desproporcionado entre los 6 meses y los 2 años de edad (este patrón de crecimiento también lo encontraron en la amígdala entre los 2 y los 4 años, estructura relacionada con la cognición social y la atención dirigida) (Courchesne, Carper, & Akshoomoff, 2003; Hazlett et al., 2005; Mosconi et al., 2009). Este patrón de crecimiento no parece limitarse exclusivamente a determinadas áreas cerebrales, sino que parece involucrar a toda la corteza (Courchesne, Campbell, & Solso, 2011; Schumann et al., 2010).

Estudios en neuroimagen estructural y funcional han analizado las alteraciones neuroanatómicas así como posibles alteraciones patofisiológicas en el autismo. Una revisión publicada en 2009 (Ulay & Ertugrul, 2009) encuentra que los datos más avalados por las diferentes publicaciones entre los años 1997 y 2007 son un aumento del volumen cerebral que afecta tanto a la sustancia blanca como a la sustancia gris, sobre todo en los lóbulos parietal, temporal y frontal, con un tamaño más normalizado en el lóbulo occipital.

Estudios post-mortem en niños con TEA han mostrado un exceso de neuronas, así como la desorganización en todas las láminas de la corteza del córtex prefrontal. Estos resultados sugieren que el aumento en el tamaño cerebral tiene un inicio temprano, que se da posiblemente durante el desarrollo neurológico prenatal (Courchesne, Mouton, et al., 2011; Stoner et al., 2014), en el que el número aumentado de neuronas podría reflejar una sobreconectividad local, en detrimento de las conexiones entre grupos neuronales de larga distancia (Martos-Perez & Paula-Perez, 2011).

Las hipótesis que se maneja actualmente para explicar este aumento en el volumen cerebral son esencialmente tres: incremento de la neurogénesis, decremento de la muerte neuronal programada (apoptosis) y una producción anormal del tejido no neuronal como es el caso de las neuronas glia (Verhoeven, De Cock, Lagae, & Sunaert, 2010).

1.4.4.2. Sustancia blanca en autismo

En el año 2011 Mengotti et al., estudiaron el neurodesarrollo de la sustancia blanca y sustancia gris en un grupo de niños autistas con técnicas de morfometría basada en voxels e imágenes por tensor de difusión. Encontraron que estos niños presentaban un incremento de la sustancia blanca en el giro frontal inferior derecho, giro fusiforme, área motora suplementaria y precentral izquierda y el hipocampo, presentando al mismo tiempo un decremento de sustancia gris en el giro frontal inferior derecho y el área motora suplementaria izquierda. Este estudio sugiere problemas de conectividad como consecuencia de una alteración en los circuitos frontoparietales, con una falta de maduración de la sustancia blanca en fases tempranas del neurodesarrollo. Su hipótesis sería avalada por estudios en los que se ha encontrado valores anómalos de AF en la sustancia blanca en regiones frontales (Barnea-Goraly et al., 2004; Ke et al., 2009; Keller, Kana, & Just, 2007; Sundaram et al., 2008). Esta afectación frontal estaría relacionada con una afectación en funciones ejecutivas, atención selectiva, memoria de trabajo y teoría de

la mente (Guinea-Hidalgo & Tirapu-Ustarroz, 2011). Jou et al., en 2011 (Jou, Jackowski, et al., 2011) en un estudio de DTI realizado con niños autistas encontraron una afectación de la conectividad neuronal entre el cuerpo calloso/cingulado y los lóbulos temporales, que afectaba a los fascículos longitudinal inferior, frontoccipital y longitudinal superior, responsables de la conectividad entre la amígdala, el área fusiforme y el surco temporal superior, estructuras implicadas en la percepción de situaciones sociales y cognición social. Por su parte Shukla et al., en 2011 en su estudio con DTI encontraron problemas de desmielinización, lesión axonal y pérdida de cohesión entre la sustancia blanca. Este mismo grupo, previamente en el 2010 (Shukla, Keehn, Lincoln, & Muller, 2010) centró su estudio de DTI en la comisura del cuerpo calloso y los sistemas subcorticales, donde encontraron una afectación del cuerpo calloso y como consecuencia una afectación de la comunicación interhemisférica. Resultados en la línea de los realizados por Barnea-Goraly et al., (2004). Otro estudio del cuerpo calloso en autismo ha mostrado que el cuerpo calloso presenta una afectación en la microestructura y la morfología (Alexander, Lee, Lazar, Boudos, et al., 2007). Ke et al., en el año 2009, encontraron una baja anisotropía fraccional de la sustancia blanca en cuatro regiones del hemisferio izquierdo (frontal, giro frontal medial, giro temporal superior y giro frontal inferior) y un incremento de la AF en el hemisferio derecho en el córtex prefrontal, el giro temporal medial y el área subgenua. Por su parte Barnea-Goraly et al., (2005) encontraron una disminución de la AF en regiones implicadas en cognición social como son el giro fusiforme y giro temporal superior, así como en aquellas regiones que se encuentran implicadas en la teoría de la mente (córtex prefrontal ventromedial, cingulado anterior, encrucijada temporoparietal, giro temporal superior y amígdala).

1.4.4.3. Girificación y sustancia blanca en autismo

El proceso de girificación y el desarrollo de la sustancia blanca parecen estar intrínsecamente unidos (Nie et al., 2012) remodelando continuamente la corteza durante el desarrollo (Vandekar et al., 2015). Schaer et al., (2013) en su estudio mostró la relación existente entre la reducción del índice de girificación (IG) y la reducción de la conectividad de la sustancia blanca en un pequeño grupo de autistas de bajo funcionamiento, en los que la girificación de la corteza prefrontal derecha correlacionaba positivamente con el número de fibras de sustancia blanca en los TEA. Estos resultados se relacionan con una engrosada

literatura que reporta cambios en la conectividad (interhemisférica) en los TEA, especialmente en los tractos del lóbulo prefrontal como es el caso del fórceps menor (Fm) (revisado en el artículo (Hoppenbrouwers, Vandermostenb, & Boetsa, 2014; Jou, Mateljevic, et al., 2011; Thomas, Humphreys, Jung, Minshew, & Behrmann, 2011; Travers et al., 2012). Estudios de todo el cerebro han demostrado un incremento en la complejidad de los surcos (Williams, El-Baz, Nitzken, Switala, & Casanova, 2012) diferencias en la forma de la corteza (Nordahl et al., 2007) y el patrón de los surcos (Auzias et al., 2014; Levitt et al., 2003) en niños y adolescentes con TEA. Sin embargo, 2 estudios recientes en los que se ha empleado metodología en 3D en pacientes con TEA han informado de datos contradictorios. En el primer estudio encontraron un aumento de la girificación en adolescentes con TEA (Wallace et al., 2013), por el contrario en el segundo artículo encontraron una disminución de la girificación en una muestra un poco más joven (Schaer et al., 2013).

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Los objetivos de esta tesis son:

General:

Estudiar las alteraciones cognitivas en niños y adolescentes con un Trastorno del Espectro Autista sin discapacidad intelectual asociada, particularmente en cuanto a sus aspectos en funcionamiento general (puntuaciones en escala de inteligencia Wechsler) y funciones ejecutivas, y estudiar la girificación y conectividad en el córtex prefrontal teniendo en cuenta su relación con las funciones ejecutivas.

Específicos:

- Medir los perfiles de inteligencia en niños y adolescentes con Síndrome de Asperger.
- Evaluar la validez de cinco formas abreviadas de las escalas Wechsler de inteligencia en niños y adolescentes con Síndrome de Asperger, frente a la versión completa, teniendo en cuenta los criterios propuestos por Resnick & Entin, (1971).
- Evaluar las funciones ejecutivas en una muestra homogénea de niños y adolescentes con TEA sin discapacidad intelectual, empleando una amplia batería neuropsicológica, y comparar sus puntuaciones con las obtenidas por un grupo de niños y adolescentes sanos pareados por edad, años de educación, sexo, estatus socioeconómico de los padres y CI.
- Evaluar si los déficits en funciones ejecutivas correlacionan con déficits en inteligencia general.
- Evaluar si los déficits en funcionamiento ejecutivo en los niños y adolescentes con TEA sin discapacidad intelectual correlacionan con su nivel de funcionamiento o con la gravedad de los síntomas que presentan.

- Estudiar la relación entre girificación y conectividad de la sustancia blanca, prestando especial atención a los cambios relacionados con la edad en una muestra de pacientes con TEA de alto funcionamiento.
- Estudiar la girificación y conectividad en el córtex prefrontal teniendo en cuenta su relación con las funciones ejecutivas.
- Replicar los resultados obtenidos en nuestra muestra con los datos procedentes de una base independiente de niños y adolescentes con autismo de alto funcionamiento (Autism Brain Imaging Data Exchange, ABIDE).

HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

- Los pacientes con Síndrome de Asperger presentarán perfiles de inteligencia heterogéneos y mostrarán diferencias estadísticamente significativas entre el cociente intelectual verbal y el cociente intelectual manipulativo a favor del primero.
- Las formas abreviadas de las escalas Wechsler de inteligencia no cumplirán los criterios de validez propuestos por Resnick & Entin, (1971) para los pacientes con Síndrome de Asperger.
- Los niños y adolescentes con TEA sin discapacidad intelectual presentarán puntuaciones significativamente peores en todas las tareas de funcionamiento ejecutivo evaluadas (atención, memoria de trabajo, control inhibitorio, flexibilidad cognitiva y resolución de problemas) que los niños y adolescentes sanos, pareados en edad, años de educación y cociente intelectual.
- Los niños y adolescentes con TEA presentarán un índice de girificación reducido en comparación con niños y adolescentes sanos.
- La reducción en el índice de girificación en los pacientes con TEA estará relacionada con la reducción en la conectividad de sustancia blanca, en línea con los hallazgos previos encontrados en muestras de niños con TEA de bajo funcionamiento y teorías de desarrollo neurológico actuales.

MÉTODOS

4. MÉTODOS

4.1. ASPECTOS GENERALES DE LA METODOLOGÍA COMÚN A LOS TRES TRABAJOS

La presente tesis doctoral está constituida por tres estudios independientes pero relacionados entre sí: 1) Estimation of the intelligence quotient using Wechsler intelligence scales in children and adolescents with Asperger syndrome, 2) Executive function is affected in autism spectrum disorder, but does not correlate with intelligence, y 3) Reduced Gyrfication is related to reduced interhemispheric connectivity in autism spectrum disorders.

A continuación se detallan los aspectos generales y comunes correspondientes al apartado de métodos de los tres trabajos.

Muestra

Los pacientes y controles incluidos en el trabajo de esta tesis doctoral pertenecen a un estudio naturalístico más amplio titulado: “Estudio longitudinal del estado oxidativo de dos trastornos del neurodesarrollo temprano: esquizofrenia y Síndrome de Asperger”, Financiado por el Instituto de Salud Carlos III (PI04/0457), (Parellada et al., 2012).

El reclutamiento se realizó a través de pacientes de consultas externas del Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente del Departamento de Psiquiatría, del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, entre Mayo de 2005 y Febrero de 2009.

A continuación se indican los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes, todos ellos comunes a los tres trabajos.

Los criterios de inclusión fueron:

- Hablar correctamente español.
- Consentimiento informado para el estudio por escrito del tutor o responsable legal, y asentimiento del paciente (Anexo 11).

Los criterios de exclusión fueron:

- Comorbilidad con otros trastornos relevantes del Eje I.
- Antecedentes de traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia.

- Discapacidad intelectual medida según criterios DSM-IV
- Otras enfermedades significativas no relacionadas con TGD.
- Embarazo y lactancia.
- Abuso o dependencia de drogas.

Los controles incluidos en el segundo y tercer estudio fueron reclutados en colegios con características sociodemográficas similares a la de los pacientes incluidos en el estudio (colegios ubicados en la misma área geográfica y con características socioeconómicas similares).

Como se ha comentado anteriormente todos los pacientes y controles incluidos en la presente tesis doctoral pertenecen a un estudio naturalístico más amplio. A continuación se detallan los criterios de inclusión y exclusión específicos de cada trabajo, para poder estudiar las hipótesis planteadas en cada uno de ellos.

En el primer trabajo los criterios de inclusión específicos de los pacientes fueron:

- Disponer de una evaluación completa de la inteligencia con las escalas Wechsler (WAIS-III/WISC-R)

En el segundo trabajo los criterios de inclusión específicos de los pacientes fueron:

- Tener diagnóstico de Trastorno del Espectro Autista sin discapacidad intelectual (definido en el DSM-IV como Síndrome de Asperger o Autismo de alto funcionamiento).
- Disponer de evaluación neuropsicológica completa.

Los criterios de inclusión de los controles para este segundo trabajo fueron los mismos que los de los pacientes, a excepción de tener diagnóstico de Trastorno del Espectro Autista sin discapacidad intelectual (definido en el DSM-IV como Síndrome de Asperger o Autismo de alto funcionamiento).

En el tercer trabajo los criterios de inclusión específicos de los pacientes fueron:

- Tener diagnóstico de Trastorno del Espectro Autista sin discapacidad intelectual (definido en el DSM-IV como Síndrome de Asperger o Autismo de alto funcionamiento).
- Disponer de Resonancia Magnética cerebral.

Los criterios de inclusión de los controles para este tercer trabajo fueron los mismos que los de los pacientes a excepción de tener diagnóstico de Trastorno del Espectro Autista

sin discapacidad intelectual (definido en el DSM-IV como Síndrome de Asperger o Autismo de alto funcionamiento).

Consideraciones éticas

El estudio madre del que han surgido los análisis correspondientes a los tres trabajos presentados en esta tesis fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, donde se realizó, antes del inicio del reclutamiento de los participantes.

Se cumplió con todas las exigencias de la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, legislación vigente en nuestro país. Cada uno de los niños o adolescentes que participaban en el estudio recibió un código con el que era identificado a lo largo del estudio. Ni los nombres, ni cualquier otro dato que pudiese llevar a la identificación de los pacientes y controles que participaban en el estudio serán publicados en ninguno de los trabajos que se deriven de la investigación.

Se obtuvo consentimiento informado por escrito de los padres/tutores legales de los participantes y el asentimiento de los menores. Se ofreció la posibilidad de realizar todas aquellas preguntas que los participantes y/o sus tutores juzgasen necesarias y se garantizó la posibilidad de salir del estudio en el momento que lo consideraran, así como el trato confidencial de los datos. Se adjunta en anexo 11 una copia del consentimiento informado de los participantes.

Variables sociodemográficas

Los datos sociodemográficos (edad, sexo, raza, estatus socioeconómico de los padres y años de educación de los pacientes y controles) se recogieron empleando una entrevista estructurada creada en nuestro propio Servicio, con los participantes y sus padres o representantes legales.

El estatus socio-económico de los padres se calculó usando la escala Hollingshead-Redlich Scale (Hollingshead A, 1958) (Anexo 12), y fueron clasificados del siguiente

modo: bajo, medio-bajo (puntuaciones de 1 o 2 respectivamente), medio (puntuaciones de 3), o medio-alto, alto (puntuaciones de 4 o 5 respectivamente).

Diagnóstico clínico

Todos los diagnósticos se realizaron de acuerdo a los criterios de Gillberg (Gillberg & Gillberg, 1989) (Anexo 13) y al Manual Estadístico de Diagnóstico de Trastornos Mentales en su cuarta edición de 1994 (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994).

Se administró el Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G) (Lord et al., 1989), cuando los criterios del DSM-IV y los criterios de Gillberg no coincidían. En último término, el diagnóstico de TEA se realizó siguiendo con el mismo procedimiento que señalan las recomendaciones de la Academia Americana de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, recientemente publicadas (Volkmar. et al., 2014). Esto supone un juicio clínico que se realiza tras realizar una historia psiquiátrica y evolutiva completas, que comprenda el diagnóstico positivo de autismo y el diagnóstico diferencial con otras patologías psiquiátricas, una observación del niño (en algunos casos realizada con el instrumentos ADOS-G, ver más adelante) y revisión de todos los informes educativos, psicológicos, médicos y sociales existentes. En caso de duda, se administraba la entrevista ADOS-G y se realizaba un consenso diagnóstico. El diagnóstico lo realizaba siempre un psiquiatra especializado en psiquiatría del niño y del adolescente, o dos si era necesario realizar consenso. El mismo psiquiatra realizaba la historia psiquiátrica y evolutiva.

La Escala de Observación para el Diagnóstico de Autismo (ADOS-G, Autism Diagnostic Observation Schedule Generic) es una evaluación estandarizada y semi-estructurada de la comunicación, la interacción social y el juego o el uso imaginativo de materiales para personas en las cuales se sospecha un diagnóstico de autismo o algún otro Trastorno del Espectro Autista. Consta de un conjunto de actividades que permiten al evaluador observar si ocurren o no ciertos comportamientos que se han identificado como importantes para el diagnóstico de los TEA en distintos niveles de desarrollo y edades cronológicas. El ADOS-G incorpora el uso de situaciones sociales planificadas en donde es probable que surja un cierto tipo de comportamientos. El ADOS-G se compone de cuatro módulos, cada uno de los cuales requiere entre 30 y 45 minutos para su aplicación. Cada

módulo tiene su propio protocolo, que contiene una secuencia de actividades diseñadas para ser utilizadas con niños o adultos de diferentes niveles de desarrollo y lenguaje, extendiéndose desde niños sin habilidades expresivas o receptivas hasta adultos con lenguaje fluido. El evaluador debe seleccionar el módulo más apropiado de acuerdo con el nivel de lenguaje expresivo y la edad cronológica: módulo 1: dirigido a personas que no usan de manera consistente un lenguaje de frases; módulo 2: dirigido a personas con algo de lenguaje de frases pero sin que sea fluido; módulo 3: dirigido a personas que aún se encuentren en la edad de usar juguetes pero que tengan un lenguaje fluido; módulo 4: dirigido a adolescentes o adultos con lenguaje fluido. Durante la aplicación de cada módulo del ADOS-G es necesario tomar notas. La codificación general debe completarse inmediatamente después de su aplicación, incluso aunque la sesión haya sido grabada en video. Posteriormente la codificación puede emplearse para formular un diagnóstico de acuerdo con un algoritmo diagnóstico que acompaña a cada módulo.

Para descartar comorbilidad psiquiátrica en el grupo de pacientes, así como para confirmar la no existencia de diagnóstico psiquiátrico en los controles incluidos en el segundo y tercer estudio, se empleó la adaptación al español de la entrevista Kiddie-SADS-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) (Kaufman et al., 1997). La K-SADS-PL es una entrevista diagnóstica semiestructurada diseñada para reunir la información proporcionada por el niño o adolescente, sus padres y otras fuentes de información como los maestros, abuelos, otros médicos, etc. Incluye diagnósticos del eje I de acuerdo a criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987) y DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), en la que los diagnósticos se clasifican como definitivos, probables (cuando se cumple el 75% de los criterios diagnósticos de un padecimiento y hay un deterioro funcional) o ausentes. Está compuesta por las siguientes secciones: entrevista introductoria, entrevista diagnóstica de cribado, suplementos diagnósticos (trastornos afectivos, trastornos psicóticos, trastornos de ansiedad, trastornos de conducta, abuso de sustancias y otros trastornos). Los suplementos para los diferentes diagnósticos sólo se aplican cuando resulta definitivo al menos uno de los síntomas principales evaluados en el cribado. Cuando el niño es pequeño debe entrevistarse primero a los padres y después al niño; en el caso de los adolescentes, éstos se entrevistan antes que a sus padres. Tanto el padre /niño deben ser evaluados por el mismo clínico, quien establece a partir de los datos obtenidos de

ambos informantes el mejor estimado clínico para cada síntoma presente y pasado; el clínico determina en un sumario si el síntoma está ausente, es probable o es definitivo.

Medicación

Se registró la medicación de aquellos pacientes que estaban tomando alguna en el momento de la inclusión en el estudio; momento en el que se hizo la evaluación neuropsicológica de la inteligencia, de las funciones ejecutivas y la prueba de neuroimagen.

PUBLICACIONES

5. PUBLICACIONES

5.1. PUBLICACIÓN 1

Merchán-Naranjo J, Mayoral M, Rapado-Castro M , Llorente C, Boada L, Arango C, Parellada M. Estimation of the intelligence quotient using Wechsler intelligence scales in children and adolescents with Asperger syndrome. Journal of Autism and Developmental Disorders. 2012 Jan; 42(1):116-22. doi: 10.1007/s10803-011-1219-8

Estimation of the Intelligence Quotient Using Wechsler Intelligence Scales in Children and Adolescents with Asperger Syndrome

Jessica Merchán-Naranjo · María Mayoral ·
Marta Rapado-Castro · Cloe Llorente ·
Leticia Boada · Celso Arango · Mara Parellada

Published online: 1 April 2011
© Springer Science+Business Media, LLC 2011

Abstract Asperger syndrome (AS) patients show heterogeneous intelligence profiles and the validity of short forms for estimating intelligence has rarely been studied in this population. We analyzed the validity of Wechsler Intelligence Scale (WIS) short forms for estimating full-scale intelligence quotient (FSIQ) and assessing intelligence profiles in 29 AS patients. Only the Information and Block Design dyad meets the study criteria. No statistically significant differences were found between dyad scores and FSIQ scores ($t(28) = 1.757$; $p = 0.09$). The dyad has a high correlation with FSIQ, good percentage of variance explained ($R^2 = 0.591$; $p < 0.001$), and high consistency with the FSIQ classification ($\chi^2(36) = 45.202$; $p = 0.14$). Short forms with good predictive accuracy may not be accurate in clinical groups with atypical cognitive profiles such as AS patients.

Keywords Asperger syndrome · Intelligence · Cognitive profile · Wechsler Scales · Short forms · Dyads

Introduction

Intelligence tests provide a global measure of cognitive competence and can predict performance in several neuropsychological parameters (Leckliter and Matarazzo 1989; Reitan 1985). The most widely used intelligence quotient (IQ) tests are the Wechsler Scales (Wechsler 1974, 1997).

As the administration time of the Wechsler Scales is long—between 75 and 105 min—(Ryan et al. 1998), many clinicians and researchers use an abbreviated version—between 15 and 20 min—to estimate full-scale intelligence quotient (FSIQ) score to facilitate participation of subjects in studies and to make feasible the clinical practice.

Different methods of estimating general intellectual functioning have been examined by investigators. Short forms of Wechsler full test batteries have been developed by either selecting items from subtests or by selecting specific subtests. The selection of certain subtests has numerous advantages (provides estimated IQ scores with substantial time savings, in some cases 85–90%, for patients who exhibit impaired attention and/or deficient motivation) over short forms based on item reduction (Allen et al. 1997). Different combinations of subtests have been examined as clinical screening methods for estimating FSIQ (Kaufman et al. 1991; Reynolds et al. 1983; Silverstein 1982; Ward 1990). Satler (2001) provided different short-form combinations of two (dyad), three (triad), four (tetrad), and five (pentad) subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition (WAIS-III), and examined their reliability and validity and conversion of the score into an estimated FSIQ.

Several authors have studied the application of the short versions of the Wechsler Scales in healthy adults and adolescents (Hunter et al. 1989; Lange and Iverson 2008), children with behavioral problems (Finch et al. 1979; Haynes 1982, 1983), patients with traumatic brain injury (Donders 1992; Shoop et al. 2001) or schizophrenia (Allen et al. 1997; Blyler et al. 2000; Missar et al. 1994), and people with elderly dementia (Brooks and Weaver 2005; Donnell et al. 2007). The results of these studies suggest that short forms have universally shown to misclassify IQ; the longer short forms (four, five, or seven subtests) have better correlations and classification rates than dyads, and

J. Merchán-Naranjo (✉) · M. Mayoral · M. Rapado-Castro ·
C. Llorente · L. Boada · C. Arango · M. Parellada
Child and Adolescent Psychiatry Department, Hospital General
Universitario Gregorio Marañón, Centro de Investigación
Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Madrid, Spain
e-mail: jmerchan@iisgm.com

practitioners should only select those if time is really a priority. To our knowledge up to date there is no study that evaluates the efficacy of IQ short forms in Asperger syndrome (AS) population.

Asperger syndrome is an autism spectrum disorder (ASD), characterized by altered social interactions, restricted interests, stereotyped and obsessive behaviors, and altered pragmatic use of language (Gillberg 1995; Wing 1993). Compared with other ASD, individuals with AS are defined by a history of no language or cognitive delay (American Psychiatric Association 1994), although this criterion is questioned by several authors (Bennett et al. 2008; Gillberg 1998; Szatmari 2000).

Cognitive profile data in Asperger syndrome are controversial. For instance, studies based on distinguishing IQ differences between AS and high functioning autism (HFA) have yielded inconsistent results. In some studies (Ehlers et al. 1997; Klin et al. 1995; Ozonoff et al. 1991), verbal IQ (VIQ) scores obtained by individuals with AS were significantly higher than performance IQ (PIQ) scores (differences of 12 points or more), and this asymmetry was initially taken to be a characteristic psychometric value in this group. Subsequent studies, however, have been unable to replicate this discrepancy in a consistent manner (Ghaziuddin and Mountain-Kimchi 2004; Siegel et al. 1996; Szatmari et al. 1990). The inconclusiveness of these studies may be a result of various factors, such as small sample size and difference in diagnostic criteria, especially for AS.

Other authors as Klin et al. (1995) stated that patients with AS showed problems with visuomotor integration, visuospatial perception, visual memory, and nonverbal concept formation, and established an analogy between AS and Nonverbal Learning Disorder (NVLD; Rourke 1989; Rourke and Tsatsanis 2000). Neither their data nor the analogy with NVLD has been replicated. On the contrary, there are studies in which patients with AS have good performance in Wechsler Intelligence Scale block design, object assembly, and picture completion, their capacity being in the normal functioning range (Ghaziuddin and Mountain-Kimchi 2004; Siegel et al. 1996; Szatmari et al. 1990). In addition, other studies show that some patients with Asperger syndrome have Verbal and Performance IQs under the normal range (Ehlers et al. 1997).

To our knowledge, only one study analyzes the applicability of short-form Wechsler Intelligence Scales in patients with HFA (Minshew et al. 2005). The authors reported that short-form Wechsler Scales can be used to assess patients with HFA, but that caution must be exercised in the case of dyadic short forms, as these provide approximations of IQ scores that lack the precision of more extensive short forms. The literature suggests that short forms for assessing IQ in individuals with autism can be used in many settings, but Silverstein (1990) cautions that

short form use is legitimate in certain circumstances and not in others.

Resnick and Entin (1971) presented a series of criteria to confirm the validity of short-form IQ assessment, as follows: (a) the difference between the means of the short-form IQ and the standard FSIQ must be small and statistically nonsignificant; (b) the correlations between the dyad short form and FSIQ must be highly significant and account for a substantial percentage of the variance shared by the measures; and (c) there must be a high congruence between short-form IQ classification and standard FSIQ classification with regard to set levels of intelligence.

In this study, we aim to assess intelligence profiles in AS and to examine the validity of five dyadic short forms of Wechsler Scales in children and adolescents with AS, taking into account the criteria proposed by Resnick and Entin (1971).

Our first hypothesis is that, in AS patients, the short forms of IQ assessment do not meet the validity criteria mentioned above. Our second hypothesis is that patients with AS present heterogeneous intelligence profiles and show statistically significant differences between VIQ and PIQ.

Methods

Participants

Recruitment was conducted at the outpatient Adolescent Unit of the Department of Psychiatry, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain between May 2005 and February 2009. The participants were already enrolled in a more extensive naturalistic longitudinal study on oxidative status in early developmental disorders. The inclusion criteria were as follows: (a) age between 7 and 17 years of age; (b) Spanish as a first mother tongue; (c) diagnosis of AS; and (d) written informed consent to participate from parents or legal guardians and assent from patient. The exclusion criteria were: (a) comorbid Axis I disorder at the time of enrolment; (b) history of head injury with loss of consciousness; (c) mental retardation; (d) significant disease unrelated to ASD; (e) pregnancy and lactation; and (f) substance abuse or dependence.

Thirty-five patients met the inclusion criteria. Two patients were excluded, one due to mental retardation and the other due to a comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Three patients refused to complete the neuropsychological evaluation and one patient failed to complete the visual tests of the neuropsychological protocol, as he was blind. The examined final sample comprised 29 participants. Mean age was 12.97 ± 2.73 years (range,

7–17) and 93.1% (27) of the sample was male. Twenty-eight (96.6%) patients were Caucasian and one was Indian. Parental socio-economic status was distributed as follows: high level, 10 (34.48%) patients; high-middle level, 2 (6.9%) patients; middle level, 7 (24.14%) patients; low-middle level, 9 (31.03%) patients; and low level, 1 patient (3.45%). Seven patients (24.1%) were receiving antipsychotic treatment at enrolment. One patient was taking Aripiprazole (3.45%) and six Risperidone (20.6%), while three were also treated with an antidepressant (2 with Sertraline, 1 with Fluoxetine). We did not find a statistically significant difference in FSIQ between the two groups, with or without antipsychotic treatment ($p = 0.84$).

After receiving a full explanation of the study, all parents or legal guardians gave written informed consent before the patients were enrolled in the study and patients gave their assent to participate. The study was approved by the Hospital General Universitario Gregorio Marañón Clinical Research Ethics Committee.

Measures

Demographic Data

Demographic data were collected at baseline using a structured interview with the patients and their parents or legal guardians. Parental socio-economic status was measured using the Hollingshead–Redlich Scale (Hollingshead and Redlich 1958) and classified as low, middle-low (score of 1 or 2, respectively), middle (score of 3), or high-middle, high (score of 4 or 5, respectively).

Clinical Data

All diagnoses were made according to Gillberg criteria (Gillberg and Gillberg 1989) and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV; APA 1994); the Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G; Lord et al. 1989) was administered when DSM-IV criteria and Gillberg criteria were not coincident (12 patients). The Kiddie-SADS-Present and Lifetime Version (Ulloa et al. 2006) was used to rule out comorbid psychiatric disorders in the sample.

Procedure

Intelligence Profile Assessment

Intelligence profiles were assessed using the Spanish translation of the WAIS-III or Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R; Wechsler 1974, 1997), according to age, as part of a more comprehensive neuropsychological assessment. The WAIS-III includes six

verbal subtests and five performance subtests. The 11 subtests combined comprise the full-scale score. WISC-R has 10 obligatory subtests (five verbal and five performance tasks) to compose a full-scale score.

We selected five short-form dyads for the assessment of intelligence from Sattler's manual (Sattler 2001) on the basis that these were the best dyads for rapid screening with one performance subtest and one verbal subtest. We excluded those dyads that required the Matrix Reasoning subtest, as this is only present in WAIS-III. Taking these criteria into account, we chose the following five dyads: Information and Digit Symbol-Coding (I-DSC), Arithmetic and Picture Completion (A-PC), Information and Picture Completion (I-PC), Information and Block Design (I-BD), and Vocabulary and Block Design (V-BD). Patients were administered the complete WISC-R or WAIS-III according to the standardized procedures outlined in their manuals (Wechsler 1974, 1997) by three experienced neuropsychologists trained in the use of this instrument. Inter-rater reliability for the vocabulary subtest was calculated by examining 10 cases with an interclass correlation coefficient (ICC) ranging from 0.80 to 0.99.

The five short-form dyad scores were calculated by summing the prorated scores of the selected subtest and converting this number using the tables provided in the WISC-R and WAIS-III manuals (Wechsler 1974, 1997; Table 1). The estimated FSIQ and IQ scores for the five short-form dyads were classified using the ranges (very superior (130 and above), superior (120–129), high average (110–119), average (90–109), low average (80–89), borderline (70–79), extremely low (69 and below)) proposed by the Wechsler manual.

Statistical Analysis

Kolmogorov–Smirnov tests were performed and confirmed that all FSIQ and IQ scores were normally distributed. ANOVA tests were used for statistical analysis with post hoc Bonferroni corrections to compare FSIQ between

Table 1 Calculation of the five short-form dyads

Version	Subtest combinations and prorating	
	Sum prorating Ss	
	WAIS-III	WISC-R
Sattler-2 (I, DSC)	(6xI) + (5xDSC)	(5xI) + (5xDSC)
Sattler-2 (A, PC)	(6xA) + (5xPC)	(5xA) + (5xPC)
Sattler-2 (I, PC)	(6xI) + (5xPC)	(5xI) + (5xPC)
Sattler-2 (I, BD)	(6xI) + (5xBD)	(5xI) + (5xBD)
Sattler-2 (V, BD)	(6xV) + (5xBD)	(5xV) + (5xBD)

I Information, *PC* picture completion, *A* arithmetic, *BD* block design, *V* vocabulary, *DSC* digit symbol-coding, *Ss* scalar score

patients with and without antipsychotic treatment. We used the t test to compare the means of the five short-form dyads with the average FSIQ and to compare the PIQ and VIQ of the FSIQ. A linear regression model was used to calculate the degree to which the five short forms were associated with FSIQ. A χ^2 test was used to compare the classification of intelligence obtained by the five short forms with that of the FSIQ taking into account the ranges proposed by the Wechsler manual (Wechsler 1974, 1997).

All statistical tests were two-tailed, and a p value of <0.05 was considered statistically significant. The analysis was performed using SPSS 16.0 for Windows.

Results

Table 2 shows the results of the three analyses done to determine whether the dyads met the three criteria. The dyads that meet the first criterion of Resnick and Entin are Information and Digit Symbol-Coding, Arithmetic and Picture Completion, Information and Block Design, and Vocabulary and Block Design. For the second criterion, the dyads that had a higher correlation and explain a large proportion of the variance with respect to the FSIQ are Information and Digit Symbol-Coding, Information and Block Design, and Vocabulary and Block Design. And finally, those with high consistency in the classification standard with respect to the FSIQ were Arithmetic and Picture Completion, Information and Picture Completion, and Information and Block Design.

The mean FSIQ of the AS patients was 96.86 ± 21.65 . No statistically significant differences were observed between VIQ (97.90 ± 22.842) and PIQ (92.41 ± 18.592); $t(28) = 1.56$; $p = 0.13$. The mean in Wechsler subtests of AS patients and their profiles (differentiating the two Wechsler Scales) are shown in Table 3. Figure 1 show the different profiles depending on the Wechsler Scale used. Bearing in mind that for scalar scores the normal range is between 7 and 13, for patients with AS assessed using the WAIS-III the average score was below 7 for 7 subtests (Similarities, Arithmetic, Vocabulary, Comprehension,

Block Design, Digits, and Digit Symbol-Coding). The scores for the remaining subtests were within the range considered normal. Moreover, in the case of patients evaluated with the WISC-R, only 1 subtest (Digit Symbol-Coding) had an average score below 7 and another (Information) was above 13.

Discussion

Our results indicate that the Information and Block Design dyad is the only one of the 5 dyads studied that meets the three study criteria (Resnick and Entin 1971) for confirming the validity of the short-form IQ assessment in this sample of patients with AS. As for the rest of dyads, three (Information and Digit Symbol-Coding, Arithmetic and Picture Completion, Vocabulary and Block Design) met only two criteria, while one (Information and Picture Completion) met only the third criterion. These results support previous studies that indicate that dyadic short forms are appropriate for “rough estimates of IQ” and thus may be good for screening purposes in different clinical conditions (Spreend and Strauss 1998). Caution should be exercised, however, when using the abbreviated dyadic short-forms in AS patients.

To our knowledge, this is the first study that has evaluated the utility of different dyadic short forms of the Wechsler Intelligence Scales in children and adolescents with Asperger syndrome. The Wechsler Intelligence Scales are a well understood composite measure of general cognitive functioning and a common component of more complete neuropsychological evaluations. There are many clinical situations, however, where the complete administration of these batteries is precluded by various constraints, including limitations of time and patients compliance. The use of a valid, reliable, and quick evaluation of intelligence is beneficial in these circumstances.

No significant differences were found between VIQ and PIQ. Other studies have found the same results (Ghaziuddin and Mountain-Kimchi 2004; Siegel et al. 1996; Szatmari et al. 1990). One of the advantages of our study is the

Table 2 Three analyses to confirm the validity of five IQ short forms based on criteria proposed by Resnick and Entin

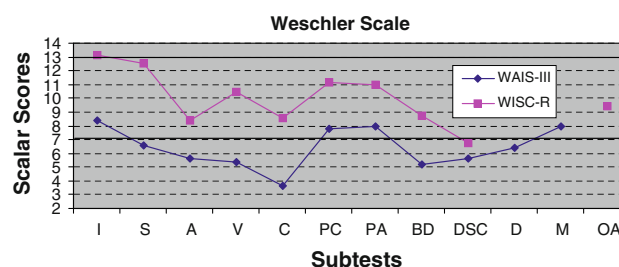
Short-form dyads	First criterion		Second criterion			Third criterion
	T	B	T	R^2	p	χ^2
I, DSC	$t(28) = 0.918$; $p = 0.367$	0.754	$t(28) = 7.358$; $p < 0.001$	0.667	<0.001	$\chi^2(36) = 56.144$; $p = 0.017$
A, PC	$t(28) = 0.907$; $p = 0.372$	0.654	$t(28) = 4.677$; $p < 0.001$	0.448	<0.001	$\chi^2(30) = 37.257$; $p = 0.170$
I, PC	$t(28) = -4.861$; $p = 0.000$	0.648	$t(28) = 6.035$; $p < 0.001$	0.574	<0.001	$\chi^2(36) = 44.694$; $p = 0.152$
I, BD	$t(28) = -1.757$; $p = 0.090$	0.671	$t(28) = 6.248$; $p < 0.001$	0.591	<0.001	$\chi^2(36) = 45.202$; $p = 0.140$
V, BD	$t(28) = 1.927$; $p = 0.064$	0.720	$t(28) = 9.066$; $p < 0.001$	0.753	<0.001	$\chi^2(36) = 62.280$; $p = 0.004$

I Information, PC picture completion, A arithmetic, BD block design, V vocabulary, DSC digit symbol-coding

Table 3 Mean WISC-R or WAIS-III scores in Asperger syndrome patients

		Rating score											
		Ss (mean \pm SD)											
		Performance subtest											
Verbal subtest													
		I	S	A	V	C	PC	PA	BD	DSC	D	M	OA
WAIS-III N = 5		8.4 \pm 1.14	6.6 \pm 2.30	5.60 \pm 4.40	5.40 \pm 2.51	3.60 \pm 1.52	7.80 \pm 3.63	8.00 \pm 4.64	5.20 \pm 4.27	5.60 \pm 2.97	6.40 \pm 2.70	8.00 \pm 5.10	NA
WISC-R N = 24		13.17 \pm 3.87	12.54 \pm 4.43	8.37 \pm 3.39	10.42 \pm 4.24	8.58 \pm 3.97	11.13 \pm 3.49	10.96 \pm 3.64	8.75 \pm 2.77	6.71 \pm 3.82	NA	9.46 \pm 3.12	

I Information, *PC* picture completion, *A* arithmetic, *BD* block design, *V* vocabulary, *PA* picture arrangement, *S* similarities, *DSC* digit symbol-coding, *C* comprehension, *D* digit span, *OA* object assembly, *M* matrix, *Ss* scalar score, *NA* not applicable

**Fig. 1** Intelligence profile in Asperger syndrome patients. *I* Information, *PC* picture completion, *A* arithmetic, *BD* block design, *V* vocabulary, *PA* picture arrangement, *S* similarities, *DSC* digit symbol-coding, *C* comprehension, *D* digit span, *OA* object assembly, *M* matrix

homogeneous sample consisting of only children and adolescents with a diagnosis of AS. As in other studies (Taub 2001), our results do not support the PIQ-VIQ dichotomy used for years in patients with AS. The factor scale score and the subtest patterns provide a better representation of intelligence pattern (Spek et al. 2008).

Among the different Wechsler Intelligence Scales used, we found that those patients assessed with the WISC-R (up to 16 years of age) have high scores in Information and low scores in Digit Symbol-Coding. High scores in Information are related to the ability to acquire knowledge about the world (semantic memory), commonly preserved in people with autism—especially when it is studied with implicit tasks—(Bowler et al. 1997; Renner et al. 2000). Scores below normal in the Digit Symbol-Coding subtest involve impairment of psychomotor speed and short-term visual memory (Seisdedos et al. 1999; Wechsler 1997). On the other hand, when the patients were assessed with the WAIS-III (after 16 years of age), we found impairment in five verbal subtests (Similarities, Arithmetic, Vocabulary, Comprehension, and Digits), and two performance subtests (Block Design and Digit Symbol-Coding). These data are contradictory to previous studies that found better performance on verbal tasks in patients with AS (Ehlers et al. 1997; Klin et al. 1995; Ozonoff et al. 1991). Our results could be explained by the small sample size of patients who were assessed with the WAIS-III. Regardless of the very small sample, we found low scores in working memory (Digit and Arithmetic). Digit span taps working memory capabilities (Seisdedos et al. 1999), which can be defined as “the ability to hold in mind past states of the environment and past actions while currently performing an action” (Russel 1997). People with autism and AS tend to store information in details instead of using strategies, which often leads to problems in retaining information (Minshew et al. 1992). The low digit span scores found in the AS group may reflect problems in applying strategies to retain information.

The WAIS-III and WISC-R profiles follow a very similar distribution, although patients who were administered the WAIS-III obtained a larger number of scores falling below the normal range. One possible explanation may be the existence of higher social demands in adolescence that may affect cognitive performance in patients with AS at that stage of development.

The assessment of intellectual ability of children and adolescents with AS is necessary for differential diagnosis, also relevant for the assessment of evolutionary disharmony and dysfunctional characteristics of children with AS. Thus a full evaluation of the cognitive profile of children with AS will facilitate adaptation of the academic environment to potential academic performance based on observed IQ. Silverstein (Silverstein 1990) suggests that, in autism, the use of short forms of intelligence assessments can be used for characterization of samples in research studies and for preliminary screening, but not when an important decision, such as placement in special education, is being made.

The results of the present study should be interpreted with caution due to some methodological limitations. Firstly, we unified results obtained from the two different versions of the Wechsler Intelligence Scales to maximize the sample size, because they have basically the same structure. Secondly, the number of AS patients was small. The strengths of this study include homogeneous sample size and being the first study to assess five short-form IQ dyads in a sample of children and adolescents with AS. New studies would be necessary to study the use of these abbreviated forms in other psychiatric disorders that occur as heterogeneous cognitive profiles to demonstrate its validity and usefulness.

In conclusion, the use of a short form to estimate IQ in children and adolescents with AS, who have an atypical intelligence profile on Wechsler Intelligence Scales must be done with caution. The combination of subtests that best estimate the FSIQ in AS patients is Information and Block Design.

Acknowledgments Supported in part by the Spanish Ministry of Science and Innovation, Instituto de Salud Carlos III, CIBERSAM, and grants: PI04/0457 and “Estudio longitudinal del estado oxidativo de dos trastornos del neurodesarrollo temprano: esquizofrenia y síndrome de Asperger” (Fundación Alicia Koplowitz).

References

- Allen, D. N., Huegel, S. G., Gurklis, J. A., Jr., Kelley, M. E., Barry, E. J., & van Kammen, D. P. (1997). Utility of WAIS-R short forms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 26, 163–172.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: APA.
- Bennett, T., Szatmari, P., Bryson, S., Volden, J., Zwaigenbaum, L., Vaccarella, L., et al. (2008). Differentiating autism and Asperger syndrome on the basis of language delay or impairment. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38, 616–625.
- Blyler, C., Gold, J., Iannone, V., & Buchanan, R. (2000). Short form of the WAIS-III for use with patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 46, 209–215.
- Bowler, D., Mathews, N., & Gardiner, J. (1997). Asperger's syndrome and memory: Similarity to autism but not amnesia. *Neuropsychologia*, 35, 65–70.
- Brooks, B., & Weaver, L. (2005). Concurrent validity of WAIS-III short forms in a geriatric sample with suspected dementia: Verbal, performance and full scale IQ scores. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20, 1043–1051.
- Donders, J. (1992). Validity of two short forms of the WISC-R in children with traumatic brain injury. *Journal of Clinical Psychology*, 48, 364–370.
- Donnell, A. J., Pliskin, N., Holdnack, J., Axelrod, B., & Randolph, C. (2007). Rapidly-administered short forms of the Wechsler adult intelligence scale-3rd edition. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22, 917–924.
- Ehlers, S., Nydén, A., Gillberg, C., Sandberg, A., Dahlgren, S., Hjelmsquist, E., et al. (1997). Asperger syndrome, autism and attention deficit disorders: A comparative study of cognitive profiles of 120 children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 38, 207–217.
- Finch, A. J., Kendall, P., Spirito, A., Entin, A., Montgomery, L., & Schwartz, D. (1979). Short form and factor-analytic studies of the WISC-R with behavior problem children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 7, 337–344.
- Ghaziuddin, M., & Mountain-Kimchi, K. (2004). Defining the intellectual profile of Asperger syndrome: Comparison with high-functioning autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34, 279–284.
- Gillberg, C. (1995). The prevalence of autism and autism spectrum disorder. In F. C. Verhulst & H. M. Koot (Eds.), *The epidemiology of child and adolescent psychopathology* (pp. 227–257). Oxford: Oxford University Press.
- Gillberg, C. (1998). Asperger syndrome and high-functioning autism. Review. *British Journal of Psychiatry*, 172, 200–209.
- Gillberg, I. C., & Gillberg, C. (1989). Asperger syndrome—Some epidemiological considerations: A research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 30, 631–638.
- Haynes, J. (1982). Validity of a WISC-R short form with male delinquents. *Journal of Clinical Psychology*, 38, 406–408.
- Haynes, J. P. (1983). Comparative validity of three Wechsler short forms for delinquents. *Journal of Clinical Psychology*, 39, 275–278.
- Hollingshead, A. B., & Redlich, F. C. (1958). *Social class and mental illness*. New York: Wiley.
- Hunter, J., Yule, W., Urbanowicz, M. A., & Lansdown, R. (1989). Cross-validation of short forms of the WISC-R in two British samples. *British Journal of Educational Psychology*, 59, 366–371.
- Kaufman, A., Ishikuma, T., & Kaufman-Packer, J. (1991). Amazingly short forms of the WAIS-R. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 9, 4–15.
- Klin, A., Volkmar, F. R., Sparrow, S. S., Cicchetti, D. V., & Rourke, B. P. (1995). Validity and neuropsychological characterization of Asperger syndrome: Convergence with nonverbal learning disabilities syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 36, 1127–1140.
- Lange, R., & Iverson, G. (2008). Concurrent validity of Wechsler adult intelligence scales-third edition index score short forms in the Canadian standardization sample. *Educational and Psychological Measurement*, 68, 139–153.
- Leckliter, I. N., & Matarazzo, J. D. (1989). The influence of age, education, IQ, gender, and alcohol abuse on Halstead-Reitan

- neuropsychological test battery performance. *Journal of Clinical Psychology*, 45, 484–512.
- Lord, C., Rutter, M., Goode, S., Heemsbergen, J., Jordan, H., Mawhood, L., et al. (1989). Autism diagnostic observation schedule: A standardized observation of communicative and social behavior. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 19, 185–212.
- Minshew, N. J., Goldstein, G., Muenz, L. R., & Payton, J. B. (1992). Neuropsychological functioning in nonmentally retarded autistic individuals. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 14, 749–761.
- Minshew, N., Turner, C. A., & Goldstein, G. (2005). The application of short forms of the Wechsler intelligence scales in adults and children with high functioning autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35(1), 45–52.
- Missar, C. D., Gold, J. M., & Goldberg, T. E. (1994). WAIS-R short forms in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 12, 247–250.
- Ozonoff, S., Rogers, S. J., & Pennington, B. F. (1991). Asperger's syndrome: Evidence of an empirical distinction from high-functioning autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 32, 1107–1122.
- Reitan, R. M. (1985). Relationships between measures of brain functions and general intelligence. *Journal of Clinical Psychology*, 41, 245–253.
- Renner, P., Klinger, L., & Klinger, M. (2000). Implicit and explicit memory in autism: Is autism an amnesic disorder? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30, 3–14.
- Resnick, R. J., & Entin, A. D. (1971). Is an abbreviated form of the WISC valid for Afro-American children? *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 36(1), 97–99.
- Reynolds, C., Wilson, V., & Clark, P. (1983). A four-subtest short form of the WAIS-R for clinical screening. *Clinical Neuropsychology*, 5, 111–116.
- Rourke, B. (1989). *Nonverbal learning disabilities: The syndrome and the model*. New York: Guilford Press.
- Rourke, B. T., & Tsatsanis, K. D. (2000). Nonverbal learning disabilities and Asperger syndrome. In A. Klin, F. R. Volkmar, & S. Sparrow (Eds.), *Asperger syndrome*. New York: Guilford Press.
- Russel, J. (1997). *Autism as an executive disorder*. Oxford: Oxford University Press.
- Ryan, J., López, S., & Werth, T. (1998). Administration time estimates for WAIS-III subtests, scales, and short forms in a clinical sample. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 16, 315–323.
- Satler, J. (2001). *Assessment of children cognitive applications* (4th ed.). San Diego State University: Publisher Inc.
- Seisdedos, N., Corral, S., Cordero, A., de la Cruz, M. V., Hernández, M. V., & Pereña, J. (1999). Normas de interpretación. In S. A. TEA Ediciones (Ed.), *WAIS-III Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos-III*. Madrid, Spain: Manual Técnico.
- Shoop, L., Columbia, M., Herrman, T., Johnstone, B., Callahan, C., & Roudebush, I. (2001). Two abbreviated versions of Wechsler adult intelligence scale-III: Validation among person with traumatic brain injury. *Rehabilitation Psychology*, 46(3), 279–287.
- Siegel, D., Minshew, N., & Goldstein, G. (1996). Weschler IQ profiles in diagnosis of high-functioning autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 26, 389–406.
- Silverstein, A. (1982). Two- and four-subtest short forms of the Wechsler adult intelligence scale-revised. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 50, 415–418.
- Silverstein, A. B. (1990). Short forms of individual intelligence test. *Psychological Assessment*, 2, 3–11.
- Spek, A. A., Scholte, E. M., & van Berckelaer-Onnes, I. A. (2008). Brief report: The use of WAIS-III in adults with HFA and Asperger syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38, 782–787.
- Spreend, O., & Strauss, E. (1998). *Wechsler intelligence test*. In *a compendium of neuropsychological test: Administration, norms, and commentary*. Oxford: Oxford University Press.
- Szatmari, P. (2000). The classification of autism, Asperger's syndrome, and pervasive developmental disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry/La Revue canadienne de psychiatrie*, 45, 731–738.
- Szatmari, P., Tuff, L., Allen, M., Finlayson, J., & Bartolucci, G. (1990). Asperger's syndrome and autism: Neurocognitive aspects. *Journal of the American Academy of Child and Adolescents Psychiatry*, 29, 130–136.
- Taub, G. E. (2001). A confirmatory analysis of the Wechsler adult intelligence scale-third edition: Is the verbal/performance discrepancy justified? *Practical Assessment, Research and Evaluation*, 7(22). Retrieved September 10, 2010, from <http://www.PAREonline.net/getvn.asp?v=7&n=22>.
- Ulloa, R. E., Ortiz, S., Higuera, F., Nogales, I., Fresan, A., Apiquian, R., et al. (2006). Interrater reliability of the Spanish version of schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-Sads-Pl). *Actas Españolas de Psiquiatría*, 34, 36–40.
- Ward, L. C. (1990). Prediction of verbal, performance and full scale IQs from seven subtests of the WAIS-R. *Journal of Clinical Psychology*, 46, 436–440.
- Wechsler, D. (1997). In TEA Ediciones (Ed.), *WAIS-III Wechsler adult intelligence scale-third edition. Technical manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Weschler, D. (1974). *WISC-R, Weschler intelligence scale for children-revised*. New York.
- Weschler, D. (1997). *WAIS-III, Weschler adult intelligence scale-third edition. Administration and scoring manual*, San Antonio, TX.
- Wing, L. (1993). The definition and prevalence of autism: A review. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 2, 61–74.

5.2. PUBLICACIÓN 2

Merchán-Naranjo J, Boada L, Del Rey-Mejías A, Mayoral M, Llorente C, Arango C, Parellada M. Executive function is affected in autism spectrum disorder, but does not correlate with intelligence. Revista de Psiquiatría y Salud Mental. Aceptado.

Resumen

Introducción: los estudios reflejan datos contradictorios sobre un posible deterioro en funcionamiento ejecutivo en niños y adolescentes con Trastorno del Espectro Autista (TEA) sin discapacidad intelectual (SDI). El objetivo del estudio es evaluar el perfil cognitivo de funcionamiento ejecutivo en niños y adolescentes con TEA-SDI y compararlo con controles sanos pareados en sexo, edad, estatus socioeconómico, nivel educacional y cociente intelectual (CI). Métodos: 24 pacientes con TEA-SDI (12.8 ± 2.5 ; 23 varones; CI: 99.20 ± 18.81) y 32 controles (12.9 ± 2.7 ; 30 varones; CI: 106.81 ± 11.02) fueron resultados.

Resultados: Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todos los dominios cognitivo evaluados, a favor de un mejor rendimiento por parte del grupo control: Atención ($U=185.0$; $p=0.0005$; $D=0.90$), memoria del trabajo ($T_{51.48}=2.597$; $p=0.006$; $D=0.72$), flexibilidad cognitiva ($U=236.0$; $p=0.007$; $D=0.67$), control inhibitorio ($U=210.0$; $p=0.002$; $D=0.71$) y solución de problemas ($U=261.0$; $p=0.021$; $D=0.62$). Estas diferencias se mantuvieron cuando se realizaron los análisis controlando por CI.

Conclusión: Los niños y adolescentes con TEA-SDI tiene dificultades para transformar y manipular mentalmente información verbal, presentan latencias de respuesta mayores, problemas atencionales (dificultades en el cambio del set), problemas en la inhibición de respuestas automáticas, así como en la solución de problemas, a pesar de tener un CI normal. Teniendo en cuenta las dificultades en funcionamiento ejecutivo de estos pacientes, se recomienda una intervención integral, que incluya el trabajo en este tipo de dificultades.

Palabras clave: síndrome de Asperger; autismo de alto funcionamiento; evaluación neuropsicológica; inteligencia; funcionamiento ejecutivo.

Abstract

Introduction: Studies of executive function in autism spectrum disorder without intellectual disability (ASD-WID) patients are contradictory. We assessed a wide range of executive functioning cognitive domains in a sample of children and adolescents with ASD-WID and compared them with age-, sex-, and intelligence quotient (IQ)- matched healthy controls (HC).

Methods: Twenty-four ASD-WID patients (mean age: 12.8 ± 2.5 ; 23 males; mean IQ: 99.20 ± 18.81) and 32 HC (mean age: 12.9 ± 2.7 ; 30 males; mean IQ: 106.81 ± 11.02) were recruited. **Results:** Statistically significant differences were found in all cognitive domains assessed, with better performance by the HC group: attention ($U=185.0$; $p=0.0005$; $D=0.90$), working memory ($T_{51.48}=2.597$; $p=0.006$; $D=0.72$), mental flexibility ($U=236.0$; $p=0.007$; $D=0.67$), inhibitory control ($U=210.0$; $p=0.002$; $D=0.71$), and problem solving ($U=261.0$; $p=0.021$; $D=0.62$). These statistically significant differences were also found after controlling for IQ.

Conclusion: Children and adolescents with ASD-WID have difficulties transforming and mentally manipulating verbal information, longer response latency, attention problems (difficulty set shifting), trouble with automatic response inhibition and problem solving, despite having normal IQ. Considering the low executive functioning profile found in those patients, we recommend a comprehensive intervention including work on non-social problems related to executive cognitive difficulties.

Keywords

Asperger syndrome; high functioning autism; neuropsychological assessment; intelligence; executive function.

Introduction

Individuals with autism spectrum disorder (ASD) have social communication deficits starting early in life and stereotyped, repetitive behaviors and/or hyper/hyporeactivity to sensory input.

The relationship between executive function (EF) and autism is much debated¹. The literature yields contradictory results about impairment or normal performance in ASD of attention¹⁻⁸, working memory⁸⁻¹⁴, mental flexibility^{2,4,8,15}, inhibitory control^{3-8,15-18}, and problem solving tasks^{4,19}, all of which are generally considered part of EF. However, EF is not a unitary construct²⁰. The term EF often includes a set of cognitive processes such as planning, working memory, attention, problem solving, verbal reasoning, inhibition, mental flexibility, multi-tasking, and initiation and monitoring of actions²¹, another way of putting it is that it is an umbrella term for neurologically-based skills involving mental control and self-regulation. In short, EFs are the higher order control processes necessary to guide behavior²².

We aimed at studying EF in patients with high functioning autism and comparing this EF with a measure of general intelligence, with the ultimate goal of reporting empirical information about the non-social deficits of this population; this would help designing appropriate neuropsychological rehabilitation programs. The specific objectives of the study were: to evaluate the EF of a homogeneous sample of children and adolescents with ASD without intellectual disability (ASD-WID), using a comprehensive neuropsychological battery, and compare their scores with those of a group of matched healthy controls (HC). We also wanted to explore whether deficits in EF correlated with daily functioning or severity of the disorder.

Our hypothesis was that children and adolescents with ASD-WID would have significantly lower scores on a range of EF tasks, i.e., attention, working memory, mental flexibility, inhibitory, control and problem solving, than an HC group matched for age, education years, and intelligence quotient (IQ).

Methods

Participants

ASD patient recruitment was conducted at the outpatient Child and Adolescent Department of Psychiatry, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain between May 2005 and February 2009²³. The HC group was recruited in schools with socio-

demographic characteristics similar to patients (from schools in the same area and of similar socioeconomic status).

The inclusion criteria for this study were as follows: a) age between 7 and 18 years of age; b) Spanish as a first mother tongue; c) diagnosis of ASD-WID (defined in the DSM-IV as Asperger syndrome (AS) or high functioning autism (HFA), d) availability of a complete EF assessment. The exclusion criteria were: a) comorbid Axis I disorder at the time of enrollment; b) history of head injury with loss of consciousness; c) Intelligence Quotient <70; d) significant disease unrelated to ASD; e) pregnancy and lactation; and f) substance abuse or dependence. In the HC group, inclusion and exclusion criteria were the same, with the exception of the presence of ASD.

After receiving a full explanation of the study, all parents or legal guardians gave written informed consent, and patients gave their assent to participate. The study was approved by the Hospital General Universitario Gregorio Marañón Clinical Research Ethics Committee.

Measures

Demographic and clinical data. Demographic data were collected using a structured interview with the participants and their parents or legal guardians. The Hollingshead-Redlich Scale²⁴ was assessed to calculate parental socioeconomic status (SES).

All ASD diagnoses were made by child psychiatrists. The diagnosis procedure included a full developmental medical and psychiatric history and observation in a clinical setting. A gold standard diagnostic procedure was performed by psychiatrists of the Hospital Gregorio Marañón Child and Adolescent Psychiatry Department with more than 10 years of experience. The criteria of the Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)²⁵ and Gillberg criteria²⁶ were used; the Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G)²⁷ was administered by ADOS research-certified clinicians when DSM-IV criteria and Gillberg criteria were inconsistent (10 patients with ASD (35.7%)). The Kiddie-SADS-Present and Lifetime Version interview (K-SADS)²⁸ was administered to rule out comorbid psychiatric disorders in the ASD group and psychiatric conditions in HC group. Medication was recorded.

Psychosocial functioning was assessed with the Children's Global Assessment of Functioning (C-GAS) scale²⁹, Spanish version³⁰. C-GAS scores >70 are considered good³¹.

Severity of global symptomatology was assessed with the Clinical Global Impression Scale (CGI)³² in the ASD group.

Intelligence Quotient assessment. Given that Estimated Intelligence Quotient (EIQ) is not a reliable measurement in patients with ASD-WID³³, the Full Intelligence Quotient test (FIQ) was administered to the ASD group, using the Spanish translation of the Wechsler Intelligence Scale for Adults-third edition (WAIS-III) or the Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R)^{34,35}, according to age.

Intelligence profiles were estimated in the HC group using Vocabulary and Block Design subtests³⁶ of the WAIS-III or WISC-R.

Executive function assessment. EF was assessed using a neuropsychological battery composed of the following tests:

Stroop Color and Word Test (Stroop), whose reliability has proven very consistent (ranging from 0.73 to 0.86)^{37,38}. This is a classic verbal response inhibition task.

Trail Making Test (TMT)³⁹, whose reliability in clinical groups ranges from 0.69 to 0.94 for part A and from 0.66 to 0.86 for part B⁴⁰. TMT is a test of processing speed and set shifting. In this test we calculated the following score: derived score from TMT(B)=(Time to complete TMT(B)-Time to complete TMT(A))/Time to complete TMT(A).

Wisconsin Card Sorting Test (WCST-table version) for which generalizability of the different component variables range from 0.52 to 0.71⁴¹. WCST is a measure of concept generation, cognitive set shifting, ability to inhibit prepotent responses, attribute identification, abstract reasoning, hypothesis testing and problem solving, and sustained attention⁴².

Continuous Performance Test-II (CPT-II), for which internal consistency of the different component variables ranges from 0.83 to 0.94⁴³. This measures sustained attention, impulse control, and information processing speed

Digit span and Letter-Number sequencing (WAIS-III), with a validity and reliability index of 0.82 and from 0.60 to 0.80, respectively³⁴.

Digit Span Forward is an attention task and Digit Span Backward is a verbal working memory task that measures the ability to transform and mentally manipulate information. We used the span obtained by the participant in this subtest.

Letter-Number sequencing is a working memory task that measures the ability to transform and mentally manipulate information. We used the span obtained by the participant in this subtest.

Five domains of EF (attention, working memory, mental flexibility, inhibitory control, and problem solving) were constructed by selected individual measures from the aforesaid tests. Decisions about grouping individual neuropsychological measurements of each test into cognitive domains (Table 1) were based on the cognitive functions assessed by the tests⁴⁴⁻⁴⁶.

[Insert Table 1 about here]

In order to obtain summary scores for each cognitive domain, individual raw scores obtained in each neuropsychological measure were transformed to z-scores (mean=0±1) based on the performance of the HC (using controls' mean and standard deviation raw scores from each neuropsychological measure according to the formula: $z=(X_1-\bar{X}_2)/\sigma_2$, where X_1 is the raw score of each ASD patient on the neuropsychological measure, and \bar{X}_2 and σ_2 were the HC mean and standard deviation raw score from each neuropsychological measure, respectively). The mean summary scores were calculated as the arithmetic means of the individual measurements that composed the specific cognitive domains (mean of the z-scores). All z-scores were calculated in such a way that higher scores always reflected better performance. For cognitive measures where a higher raw score was indicative of poorer performance (derived score from TMT-B, WCST number of perseverative errors, WCST number of errors, WCST number of perseverative responses, CPT error commission, CPT mean hit reaction time), the z-score sign was changed from plus to minus, and vice versa. Z-scores for individual neuropsychological measures grouped into a given functional domain were averaged to establish a summary score for each domain.

The neuropsychological battery was administered to ASD patients and HC in a quiet room. Tasks were presented in a pre-established order. All tests were administrated and scored according to published instructions by one of three experienced neuropsychologists. Prior to the study, all the neuropsychologists demonstrated good inter-rater reliability in administering and scoring all neuropsychological tests. Inter-rater reliability was calculated for vocabulary subtests (WAIS-III/WISC-R) and WCST by examining 10 cases with interclass correlation coefficients ranging 0.95 to 1.00 for both tests.

Statistical Analysis

For descriptive purposes, mean and standard deviation are provided for continuous variables and discrete variables are expressed as frequencies and percentages.

The discrete variable (sex) was analyzed with a chi-square test (χ^2), and a Fisher's exact test was used to compare race and parental socioeconomic status between groups.

After testing the assumptions of the generalized linear model of the quantitative variables (age, education years, neuropsychological measures, cognitive domains, C-GAS, and CGI) were assessed by means of a Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk, Student's *t*-test, or Mann-Whitney U-test for normally and not normally distributed variables, respectively.

In order to further investigate the relationship between EF and IQ, bivariate correlation analyses between the cognitive domains and FSIQ, verbal-IQ (VIQ), and manipulative-IQ (MIQ) were assessed in ASD using Spearman's or Pearson's coefficients as needed.

Although our sample was matched by IQ, we also evaluated the differences between ASD patients and HC in EF domains with a general linear model analysis of covariance (ANCOVA), with group (ASD/HC) as a fixed factor, z-scores of each EF domains as dependent variables, and IQ as a covariate.

To investigate the relationship between cognitive domains and functioning and severity (C-GAS and CGI) in ASD patients, we also used Spearman's or Pearson's coefficients.

Effects sizes were calculated for all statistically significant differences. We reported them with Cohen's *d* coefficient (according to Cohen, 0.2 is indicative of a small, 0.5 of a medium, and 0.8 of a large effect size). Due to the relatively limited number of patients available and in order to rule out possible type II error, we also calculated statistical power in all variables for which we did not find statistical significance between groups.

A significance *p*-value threshold was set at <0.05. The analyses were performed using SPSS 18.0 for Windows.

Results

Participants

Demographic and clinical data. Twenty-four ASD patients (22 AS and 2 HFA according to DSM-IV criteria) and 32 HC met the inclusion criteria for this study. There were no statistically significant differences in any demographic variable between ASD patients and the HC group (age, education years, sex, race, parental SES). These are shown in Table 2.

Differences were found in C-GAS between ASD and HC (ASD: mean score 53.25±12.8 (95% confidence interval (CI) [47.9 to 58.7]), range 35-85, and median 50); HC: mean

score 92.52 ± 5.07 (95% CI [90.6 to 94.5]), range 75-100, and median 91); U: 1.0, $p < 0.0001$).

According to the CGI score, 8 patients (33.3%) were mildly ill, 9 patients (37.5%) were moderately ill, 6 (25%) were markedly ill and 1 (4.2%) was severely ill.

[Insert Table 2 about here]

Medication. Eight ASD patients (39.29%) were taking psychopharmacological drugs (one patient was taking aripiprazole; two were taking risperidone; one was taking risperidone and sertraline; one was taking risperidone and fluoxetine; one was taking risperidone, methylphenidate and topiramate; and two were taking methylphenidate only).

Intelligence Quotient assessment. The mean EIQ in the HC was 106.81 ± 11.02 . In the ASD group, the mean FIQ was 99.20 ± 18.81 . No statistically significant differences were found between groups.

Executive function assessment. The mean raw scores, standard deviation, and range for ASD patients and the HC group on each of the cognitive measure are presented in Table 1.

Comparing z-scores between the two groups for the five EF domains assessed (attention, working memory, inhibitory control, mental flexibility, and problem solving) revealed significant differences between patients and controls, with better performance in favor of HC. When we compared the mean z-scores for each individual cognitive measure, we found statistical differences in the following: WAIS-III Digits Forward, CPT correct responses and CPT mean hit reaction time (all measures included Attention domains); WAIS-III Digits Backward (measure included Working Memory domain); WCST number of perseverative errors, WCST number of errors, WCST number of perseverative responses (measures included Mental Flexibility domain); CPT commission errors (measure included Inhibitory Control domain); WCST number of categories completed (measure included Problem Solving domain) (Table 3).

For all neuropsychological measures where we did not find statistical significance between groups (WAIS-III letter-number sequencing, TMT-B derived score, Stroop interference score, WCST conceptual level responses, and WCST number of correct responses), we calculated the statistical power and it was not higher than 0.31.

[Insert Table 3 about here]

[Insert Figure 1 about here]

We did not find a statistically significant difference in any EF domain between ASD-WID patients with or without treatment (attention: $U=63.0$, $p=0.951$; working memory: $T_{22}=1.026$, $p=0.316$; mental flexibility: $U=61.0$, $p=0.854$; inhibitory control: $U=53.0$, $p=0.501$; problem solving: $U=59.500$, $p=0.783$).

Executive function by IQ. Within the ASD group, we did not find statistically significant correlations between FSIQ, VIQ, MIQ, and any of the EF domains assessed except for working memory. More details are shown in Table 4.

[Insert Table 4 about here]

The differences in the EF domains after controlling for IQ were still significant: attention ($F_{(1)}=7.495$, $p=0.007$, $D=0.13$), working memory ($F_{(1)}=4.452$; $p=0.04$; $D=0.07$), mental flexibility ($F_{(1)}=4.804$; $p=0.03$ $D=0.08$), inhibitory control ($F_{(1)}=6.638$; $p=0.013$; $D=0.11$), and problem solving ($F_{(1)}=5.247$; $p=0.02$; $D=0.09$).

Executive function and adaptive functioning. Only the attention domain scores clearly correlate with daily life functioning as measured by the C-GAS. None of the EF domains correlates with severity (CGI). More details are shown in Table 5.

[Insert Table 5 about here]

Discussion

Our results show that children and adolescents with ASD-WID have impaired EF. Despite having a normal full IQ, the cognitive profile of our sample is characterized by significant deficits in the five EF domains assessed (attention, working memory, flexibility, inhibitory control, and problem solving). Moreover, the EF results do not correlate with IQ in this sample of ASD patients.

During the past three decades, numerous studies support an executive impairment in autism⁴⁷⁻⁵⁶. However, most studies have reported a more limited evaluation of executive functioning. Firstly, in the attention domain, our results suggest difficulties in sustained and selective attention tasks, and longer response latency in ASD. Similar problems have been shown in the literature^{1-3,57}. Kilincaslan et al. (2010) did not find differences between

the ASD and control groups in a sustained attention task, but did when the ASD group had a comorbid ADHD⁴. It is remarkable that, although none of our patients had a comorbid ADHD disorder, they probably had some subthreshold attention symptoms, as previous research has demonstrated⁵⁸. In fact, given the importance of attention for academic performance, for planning of intervention programs, attention difficulties should be taken into account in child/adolescent ASD populations, even when they do not have a comorbid ADHD diagnosis.

Secondly, problems with inhibition of automatic responses were found in our study, in line with previous studies^{3-5,7,8,13,15,18}. This deficit shows that ASD patients have difficulties inhibiting prepotent responses, implying longer times to process information and perform tasks. This result is in line with previous studies in ASD patients, studies that demonstrate processing speed problems across the lifespan in individuals with ASD⁵⁹⁻⁶³. Slower processing speeds have been associated with severe communication symptoms in high functioning children with ASD⁶¹ and were found to be predictive of educational achievements in math, reading, and writing⁶⁴.

Problems with mental flexibility have also previously been reported^{4,7,8,15,17,65}, with some exceptions, as in Kaland et al (2008), who used a computerized version of the WCST² to assess mental flexibility in ASD patients. Their results are in line with some studies that had reported better performance with this computerized task in ASD patients^{16,66}. Poor cognitive flexibility is manifested by perseverative and stereotyped behavior and difficulties in the regulation and modulation of motor acts⁴⁸. In fact, although correlations between repetitive behavior, insistence on sameness, and cognitive perseveration have not been clearly established, insistence on sameness is a characteristic that has been included in the core symptoms of autism by some of the most preeminent authors⁶⁷⁻⁶⁹. In the recently published DSM 5⁷⁰, fulfillment of a B criterion that comprises insistence on sameness together with other repetitive or stereotyped behaviors and/or sensory anomalies is mandatory for a diagnosis of ASD.

Furthermore, the deficits in verbal working memory reported in our study are in line with previous studies in the literature that indicate that ASD patients have difficulty retaining and manipulating verbal and visual information^{7-9,13-16}. Cui et al (2010) assessed and compared verbal and working memory and found children with ASD had better performance in verbal working memory and worse performance in visual working memory tasks, suggesting a possible imbalance of working memory development in ASD

children¹². Taking into account these results and Baddeley's model⁷¹ of working memory, our data does not help us understand whether patients have a central executive problem that in turn affects both phonological and visuospatial processing, or whether these abnormalities are independent.

Likewise, our ASD patients had difficulty with the problem-solving domain. Along the same lines, Troyb et al (2014) found that HFA were less efficient in planning and problem-solving tasks⁷². Some authors explain this impairment as the consequence of deficient global processing in autism⁷³⁻⁷⁵.

These results show that ASD-WID patients have important executive dysfunctions. We have also shown that EF dysfunctions do not correlate with IQ in our sample of children and adolescents with ASD. The possible correlation of EF with IQ in ASD patients is under debate^{7,76-78}. We have previously shown that IQ profiles assessed with the WAIS-III and the WISC-R follow a similar distribution³³, although patients who were administered the WAIS-III obtained a larger number of subtests scores falling below the normal range. In our sample, we found only a positive correlation between intelligence measures and working memory, suggesting higher intelligence scores correlated with better performance in the working memory domain. This result should be interpreted with caution because in our study, the working memory domain was composed of two subtests included in the IQ measures (WAIS-III Digits Backward and WAIS-III Letter-Number Sequencing), which may explain the correlation found. It would be necessary to study this relationship with other working memory tasks in order to confirm or refute the results obtained in our study. Moreover, when ASD-WID patients are compared with HC controlling for IQ, we also found statistically significantly worse performance in the ASD group. In the same vein as our results, in an ASD sample compared with a non-IQ-matched control group, Narzisi et al. (2013) found that deficits in EF were still significant after removing the effects of verbal IQ and that neuropsychological linguistic abilities favor a primary dysfunction of EF in ASD-WID⁷. In their study, they used the NEPSY-II battery⁷⁹ to explore the neuropsychological profile in ASD-WID, which includes EF. Although we used a different neuropsychological battery to assess EF in ASD-WID, our results were similar in all domains, even when compared with groups well matched for IQ, as in our study.

A recommendation derived from these results is that comprehensive executive functioning assessments should be conducted as part of the global assessment in ASD patients, as in other psychiatric pathologies⁸⁰, especially for the purpose of designing interventions, as

measurement of global intelligence is not enough to give an idea of the patient's cognitive abilities. The recent classification of mental disorders (DSM-5) allows for clinical specifiers to be added to the diagnosis of ASD in order to give a more comprehensive picture of the patient clinical profile and to guide interventions. We would argue that an evaluation of executive functioning should be part of the basic comprehensive evaluation for therapeutic purposes; having only data on general cognitive functioning may overestimate the capacity of ASD subjects. A neuropsychological assessment of EF should include the cognitive domains of attention, working memory (verbal and visual-spatial), inhibitory control, mental flexibility, planning, and problem solving. To ensure that global processing abilities do not interfere with specific EF performance, the specific tasks should be selected according to level of cognitive complexity, considering that some authors have found ASD-WID patients have deficits specifically associated with increasing cognitive load^{77,81-84}, along with selected computerized tasks, as studies have indicated that ASD patients perform better on computerized tasks^{16,66}. Our results show no correlation with adaptive functioning or severity as measured by CGAS and CGI. However, these are not subtle measures of academic or vocational performance, very important aspects of long-term prognosis. Therefore, from a clinical perspective, it would be interesting to explore how performance on executive functioning tests correlates with executive functioning questionnaires in reported real life by parents and teachers, such as the behavior rating inventory of EF (BRIEF)⁸⁵, or with other measures of real-life performance.

Given that ASD are usually diagnosed during childhood development, changes in EF impairment according to age should be considered in treatment plans^{7,15,86,87}. Along this line, studies have found age-related differences in working memory, organization, and initiation⁸⁶, inhibition, planning, and flexibility⁸⁷ in children and adolescents with ASD according to parent reports.

The results of the present study should be interpreted with caution due to some methodological limitations. Firstly, the sample size of ASD-WID patients was small. However, we found statistically significant differences among principal study variables (EF domains). Secondly, we used the table version of the WCST, and studies indicate that ASD patients perform better on the WCST using the computer version^{16,66}. Thirdly, although the cognitive assessment was performed using an extensive EF battery, we did not evaluate visual and spatial working memory, or phonological or semantic fluency. The strengths of this study include an exhaustive assessment of an extensive range of EF

domains in a well matched, homogeneous sample of patients with ASD-WID and HC. These five domains were evaluated with a comprehensive neuropsychological battery composed of different tests specifically designed for evaluation of EF.

Future studies should consider examining executive dysfunction in TEA patients who also present with a psychiatric comorbidity.

In conclusion, children and adolescents with ASD-WID have difficulty retaining and mentally manipulating verbal information, longer response latency, attention shifting problems, lack of inhibition of automatic responses, and problem-solving difficulties, despite having a normal IQ. Considering the low EF profile found in our group, we suggest a comprehensive intervention including complementary rehabilitation programs in the non-social domains.

Table 1. Cognitive domains and raw scores for autism spectrum disorder without intellectual disability and healthy controls

		ASD	HC
		N= 24	N=32
		Mean (SD)	Mean (SD)
		[range]	[range]
Attention	Neuropsychological variable		
	WAIS-III Digits Forward ^a	5.1 (0.9) [4 to 7]	5.8 (1.6) [3 to 9]
	Number of Correct Responses CPT	299.5 (24.8) [218 to 323]	312.3 (19.5) [231 to 328]
	Mean Hit Reaction Time CPT ⁽¹⁾	0.6 (0.3) [0.32 to 1.41]	0.5 (0.2) [0.25 to 1.13]
Working Memory			
	WAIS-III Digits Backward ^a	4.1 (0.9) [2 to 6]	5.03 (1.57) [2 to 9]
	WAIS-III Number-Letter Sequencing ^a	4.7 (0.1) [2 to 7]	5.2 (1.2) [3 to 8]
Mental Flexibility			
	Derived Score from TMT-B ^{b(1)}	1.3 (0.7) [0.13 to 2.62]	1.3 (0.7) [0.09 to 2.98]
	WCST Number of Perseverative Errors ⁽¹⁾	22.6 (15.4) [3 to 77]	14.0 (9.9) [3 to 45]
	WCST Number of Errors ⁽¹⁾	45.8 (22.1) [12 to 96]	28.5 (19.2) [7 to 85]
	WCST Number of Perseverative Responses	27.3 (20.5) [3 to 101]	16.0 (11.6) [3 to 52]
Inhibitory Control			
	Commissions CPT ⁽¹⁾	23.1 (8.6) [2 to 34]	17.3 (8.4) [1 to 35]
	Stroop Interference Score	1.0 (5.2) [-6.99 to -13.80]	3.3 (8.8) [-27 to -18.72]
Solving Problem			
	WCST Conceptual Level Responses	57.46 (16.54) [3 to 84]	63.53 (14.79) [13 to 89]
	WCST Number of Categories Completed	4.29 (1.73) [0 to 6]	5.53 (1.02) [2 to 6]
	WCST Number Correct Responses	69.04 (12.14) [32 to 86]	71.81 (10.44) [43 to 97]

ASD: Autism Spectrum Disorder without intellectual disability; CPT-II: Continuous Performance Test-II; HC: Healthy controls; SD: Standar Deviation; TMT (A-B): Trail making Test (Part A and B); WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale-III; WCST: Wisconsin Card Sorting Test.

^a Number of longest series archived (span).

^b Score used in this study: (Tme to complete TMT(B)-Time to complete TMT(A))/Time to complete TMT(A).

⁽¹⁾ Higher raw score was indicative of poorer performance.

Table 2. Demographic data

N	ASD N=24	HC N=32	Statistic ^a
Age (years)			
Mean (SD)	12.8 (2.5)	12.9 (2.7)	$T_{54}=0.105^{ns}$
[Range]	[8 to 18]	[8 to 18]	
Education (years)			
Mean(SD)	6.9 (2.6)	7.6 (2.4)	$U=326.5^{ns}$
[Range]	[2 to 11]	[2 to 12]	
Gender N (%)			
Male	23 (95.8)	30 (93.8)	$\chi^2_1=0.117^{ns}$
Female	1 (4.2)	2 (6.3)	
Race N (%)			
Caucasian	23 (95.8)	29 (90.6)	$F_{2;55}=3.14^{ns}$
Hispanic	0 (0.0)	3 (9.4)	
Indian	1 (4.2)	0 (0.0)	
Parental SES. N (%)			
V_High level	10 (40.7)	9 (28.1)	$F_{4;55}=5.844^{ns}$
IV_High-middle level	1 (4.2)	6 (18.8)	
III_Middle level	5 (20.8)	11 (34.4)	
II_Low-middle level	7 (29.2)	4 (12.5)	
I_Low level	1 (4.2)	2 (6.3)	

ASD: Autism Spectrum Disorder without intellectual disability; HC: Healthy controls; SD: Standar Deviation.

SES: Parental Socioeconomic Status, assessed using the Hollinshead Scale (ranging from 1 to 5). A rating of five corresponds to the highest SES and a rating of 1 means the lowest SES.

^aStatistics: T-Student (T) or Chi-square (χ^2) or Fisher Test (F) according to statistical characteristics of the
ns: no significative.

Table 3. Z-scores on neuropsychological tests for autism spectrum disorder without intellectual disability compared with healthy controls.

	ASD N= 24 Mean (SD)	HC N=32 Mean (SD)	Statistics ^c	Effects size ^d	Statistical power
Cognitive domains					
Attention	-0.72 (0.86)	0.0008 (0.68)	U=185.0**	0.90	(-)
WAIS-III Digits Forward ^a	-0.49 (0.6)	0 (1.0)	U=272.0*	0.60	(-)
Number of Correct Responses CPT	-0.65 (1.3)	0 (1.0)	U=235.5**	0.57	(-)
Mean Hit Reaction Time CPT	0.99 (1.6)	0 (1.0)	U=-218.0**	0.73	(-)
Working Memory	-0.46 (0.52)	-0.001 (0.88)	T _{51.48} =2.597*	0.72	(-)
WAIS-III Digits Backward ^a	-0.60 (0.6)	0 (0.9)	U=249.5*	0.73	(-)
WAIS-III Number-Letter Sequencing ^a	-0.38 (0.8)	0 (1.0)	U=315 ^{ns}	(-)	0.31
Mental Flexibility	-0.68 (1.14)	0.0001 (0.85)	U=236.0 *	0.67	(-)
Derived Score from TMT-B ^b	-0.03 (0.9)	0 (1.0)	T ₅₄ = 0.117 ^{ns}	(-)	0.05
WCST Number of Perseverative Errors	0.87 (1.6)	0 (1.0)	U=226.5**	0.65	(-)
WCST Number of Errors	0.90 (1.2)	0 (1.0)	U= 202.5**	0.83	(-)
WCST Number of Perseverative Response	0.97 (1.8)	0 (0.9)	U=228.5**	0.68	(-)
Inhibitory Control	-0.47 (0.72)	-0.0001 (0.60)	U=210.0*	0.71	(-)
Commissions CPT	0.69 (1.0)	0 (1.0)	T ₅₃ = -2.53**	0.69	(-)
Stroop Interference Score	-0.26 (0.6)	0 (1.0)	U= 291.0 ^{ns}	(-)	0.20
Problem Solving	-0.63(1.20)	0.0005 (0.80)	U=216.0*	0.62	(-)
WCST Conceptual Level Responses	- 0.41 (1.1)	0 (1.0)	U=298.5 ^{ns}	(-)	0.30
WCST Number of Categories Completed	-1.22 (1.7)	0 (0.9)	U=225.0**	0.87	(-)
WCST Number Correct Responses	-0.27 (1.2)	0 (1.0)	U= 352.5 ^{ns}	(-)	0.15

ASD: Autism Spectrum Disorder without intellectual disability; CPT-II: Continuous Performance Test-II; HC: Healthy controls; SD: Standar Deviation; TMT (A-B): Trail making Test (Part A and B); WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale-III; WCST: Wisconsin Card Sorting Test.

^a Number of longest series archived (span).

^b Score used in this study: (Time to complete TMT(B)-Time to complete TIMT(A))/Time to complete TMT(A).

^c Statistics: T-Student (T) or Mann-whitney U Test (U) according to statistical characteristics of the variables .

^d Effect size: Cohen´s D.

*<0.05; **<0.008; ns: no significative.

Table 4. Bivariate correlation between intelligence quotients and executive function domains in autism spectrum disorder without intellectual disability.

	FSIQ	VIQ	MIQ
	Rho/r	Rho/r	Rho/r
Attention	0.40 ^{ns}	0.41 ^{ns}	0.29 ^{ns}
Working Memory	0.41*	0.47*	0.46*
Mental Flexibility	0.13 ^{ns}	0.10 ^{ns}	0.10 ^{ns}
Inhibitory Control	-0.16 ^{ns}	-0.19 ^{ns}	-0.08 ^{ns}
Solving Problem	-0.03 ^{ns}	0.12 ^{ns}	0.06 ^{ns}

FSIQ: Full scale intelligence quotient (WAIS-III or WISC-R); MIQ: manipulative intelligence quotient; VIQ: verbal intelligence quotient; Statistics: Pearson (r) or Spearman (Rho) according to statistical characteristics of the variables.

*<0.05; ns: no significative.

Table 5. Bivariate correlation between neuropsychological and clinical variables in autism spectrum disorders.

	C-GAS	C-GAS≤70	CGI	CGI+C-GAS≤70
	Rho/r	Rho/r	Rho	Rho
Attention	0.46*	0.56**	-0.23 ^{ns}	-0.3 ^{ns}
WAIS-III Digits Forward ^a	0.17 ^{ns}	0.08 ^{ns}	0.02 ^{ns}	0.1 ^{ns}
Number of Correct Responses CPT	0.32 ^{ns}	0.39 ^{ns}	-0.24 ^{ns}	-0.29 ^{ns}
Mean Hit Reaction Time CPT	-0.35 ^{ns}	-0.49*	0.17 ^{ns}	0.26 ^{ns}
Working Memory	0.25 ^{ns}	0.4 ^{ns}	-0.08 ^{ns}	-0.17 ^{ns}
WAIS-III Digits Backward ^a	0.15 ^{ns}	0.27 ^{ns}	0.03 ^{ns}	-0.04 ^{ns}
WAIS-III Number-Letter Sequencing	0.25 ^{ns}	0.35 ^{ns}	-0.15 ^{ns}	-0.22 ^{ns}
Mental Flexibility	0.14 ^{ns}	0.2 ^{ns}	0.008 ^{ns}	-0.03 ^{ns}
Derived Score from TMT-B ^b	0.08 ^{ns}	-0.15 ^{ns}	-0.15 ^{ns}	-0.08 ^{ns}
WCST Number of Perseverative Errors	-0.25 ^{ns}	-0.24 ^{ns}	0.14 ^{ns}	0.13 ^{ns}
WCST Number of Errors	-0.02 ^{ns}	-0.15 ^{ns}	-0.02 ^{ns}	0.08 ^{ns}
WCST Number of Perseverative Responses	-0.24 ^{ns}	-0.26 ^{ns}	0.12 ^{ns}	0.13 ^{ns}
Inhibitory Control	0.12 ^{ns}	0.23 ^{ns}	-0.16 ^{ns}	-0.22 ^{ns}
Commissions CPT	-0.04 ^{ns}	-0.09 ^{ns}	0.13 ^{ns}	0.14 ^{ns}
Stroop Interference Score	0.22 ^{ns}	0.42*	-0.21 ^{ns}	-0.29 ^{ns}
Solving Problem	-0.13 ^{ns}	-0.01 ^{ns}	-0.05 ^{ns}	-0.05 ^{ns}
WCST Conceptual Level Responses	-0.08 ^{ns}	-0.04 ^{ns}	0.07 ^{ns}	-0.03 ^{ns}
WCST Number of Categories Completed	0.01 ^{ns}	0.14 ^{ns}	-0.03 ^{ns}	-0.13 ^{ns}
WCST Number Correct Responses	-0.39 ^{ns}	-0.31 ^{ns}	0.31 ^{ns}	0.24 ^{ns}

ASD: Autism Spectrum Disorder without intellectual disability; C-GAS: Children's Global Assessment of Functioning; CGI: Clinical Global Impression Scale; CGI+C-GAS≤70: CGI scores in patients with C-GAS ≤70; CPT-II: Continuous Performance Test-II; SD: Standard Deviation; TMT (A-B): Trail making Test (Part A and B); WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale-III; WCST: Wisconsin Card Sorting

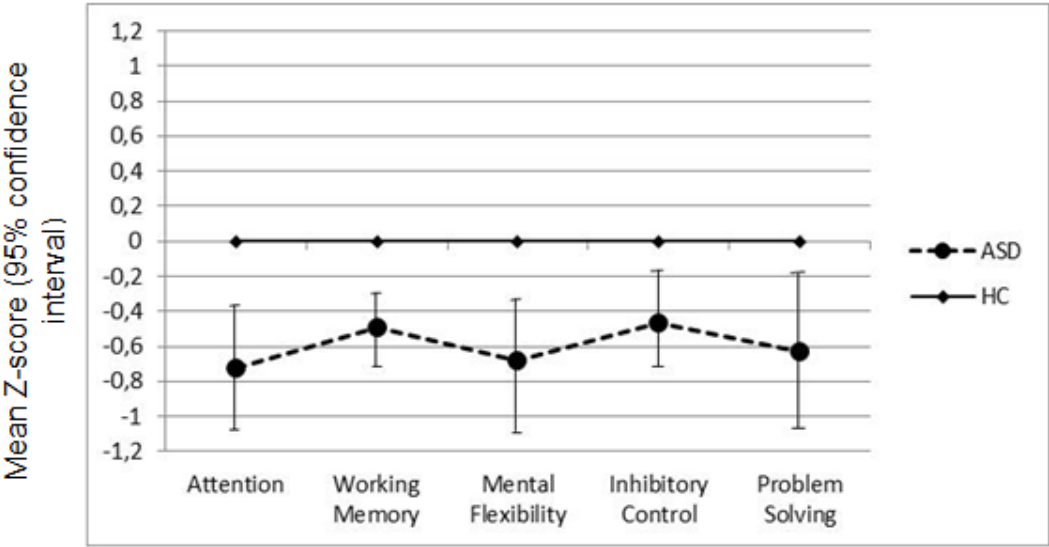
^a Number of longest series archived (span)

^b Score used in this study: (Time to complete TMT(B)-Time to complete TMT(A))/Time to complete TMT(A).

Statistics: Pearson (r) or Spearman (Rho) according to statistical characteristics of the variables.

*<0.05; **<0.006; ns: no significance.

Figure 1. Executive function profiles for autism spectrum disorder without intellectual disability patients



Abbreviations: ASD: Autism spectrum disorder without intellectual disability; HC: Healthy controls

REFERENCES

1. Hill EL, Bird CM. Executive processes in Asperger syndrome: patterns of performance in a multiple case series. *Neuropsychologia*. 2006; 44(14): 2822-35.
2. Kaland N, Smith L, Mortensen EL. Brief report: cognitive flexibility and focused attention in children and adolescents with Asperger syndrome or high-functioning autism as measured on the computerized version of the Wisconsin Card Sorting Test. *J Autism Dev Disord*. 2008; 38(6): 1161-5.
3. Xiao T, Xiao Z, Ke X, Hong S, Yang H, Su Y, et al. Response inhibition impairment in high functioning autism and attention deficit hyperactivity disorder: evidence from near-infrared spectroscopy data. *PloS one*. 2012; 7(10): e46569.
4. Kilincaslan A, Motavalli Mukaddes N, Sozen Kucukyazici G, Gurvit H. [Assessment of executive/attentional performance in Asperger's disorder]. *Turk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry*. 2010; 21(4): 289-99.
5. Katagiri M, Kasai T, Kamio Y, Murohashi H. Individuals with Asperger's disorder exhibit difficulty in switching attention from a local level to a global level. *Journal of autism and developmental disorders*. 2013; 43(2): 395-403.
6. Bogte H, Flamma B, van der Meere J, van Engeland H. Cognitive flexibility in adults with high functioning autism. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2008; 30(1): 33-41.
7. Narzisi A, Muratori F, Calderoni S, Fabbro F, Urgesi C. Neuropsychological profile in high functioning autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2013; 43(8): 1895-909.
8. Corbett BA, Constantine LJ, Hendren R, Rocke D, Ozonoff S. Examining executive functioning in children with autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder and typical development. *Psychiatry research*. 2009; 166(2-3): 210-22.
9. Andersen PN, Hovik KT, Skogli EW, Egeland J, Oie M. Symptoms of ADHD in children with high-functioning autism are related to impaired verbal working memory and verbal delayed recall. *PloS one*. 2013; 8(5): e64842.
10. Goldberg M, Mostofsky S, Cutting L, Mahone E, Astor B, Denckla M, et al. Subtle executive impairment in children with autism and children with ADHD. *Journal of Autism Development Disorder* 2005 Jun;35(3):279-93.

11. Morris R, Rowe A, Fox N, Feigenbaum J, Miotto E, Howlin P. Spatial working memory in Asperger's syndrome and in patients with focal frontal and temporal lobe lesions. *Brain Cognition* 1999; 41(1): 9-26.
12. Cui J, Gao D, Chen Y, Zou X, Wang Y. Working memory in early-school-age children with Asperger's syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2010; 40(8): 958-67.
13. Geurts H, Verté S, Oosterlaan J, Roeyers H, Sergeant J. How specific are executive functioning deficits in attention deficit hyperactivity disorder and autism? *Journal Child Psychology and Psychiatry.* 2004; 45(4): 836-54.
14. Russo N, Flanagan T, Iarocci G, Berringer D, Zelazo PD, Burack JA. Deconstructing executive deficits among persons with autism: implications for cognitive neuroscience. *Brain Cogn.* 2007; 65(1): 77-86.
15. McLean RL, Johnson Harrison A, Zimak E, Joseph RM, Morrow EM. Executive function in probands with autism with average IQ and their unaffected first-degree relatives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014; 53(9): 1001-9.
16. Sachse M, Schlitt S, Hainz D, Ciaramidaro A, Schirman S, Walter H, et al. Executive and visuo-motor function in adolescents and adults with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders.* 2013; 43(5): 1222-35.
17. Ambery FZ, Russell AJ, Perry K, Morris R, Murphy DG. Neuropsychological functioning in adults with Asperger syndrome. *Autism.* 2006; 10(6): 551-64.
18. Sanderson C, Allen ML. The specificity of inhibitory impairments in autism and their relation to ADHD-type symptoms. *J Autism Dev Disord.* 2013; 43(5): 1065-79.
19. Troyb E, Orinstein A, Tyson K, Helt M, Eigsti IM, Stevens M, et al. Academic abilities in children and adolescents with a history of autism spectrum disorders who have achieved optimal outcomes. *Autism.* 2014; 18(3): 233-43.
20. Bishop DV, Norbury CF. Executive functions in children with communication impairments, in relation to autistic symptomatology. 2: Response inhibition. *Autism.* 2005; 9(1): 29-43.
21. Chan RC, Shum D, Touloupoulou T, Chen EY. Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues. *Arch Clin Neuropsychol.* 2008; 23(2): 201-16.

22. Jurado MB, Rosselli M. The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychol Rev.* 2007; 17(3): 213-33.
23. Parellada M, Boada L, Moreno C, Llorente C, Romo J, Muela C, et al. Specialty Care Programme for autism spectrum disorders in an urban population: A case-management model for health care delivery in an ASD population. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists.* 2013; 28(2): 102-9.
24. Hollingshead A, Redlich F. *Social Class and Mental Illness.* (ed Wiley): 1958.
25. American Psychiatric Association. *DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4 ed.). Washington DC. 1994.
26. Gillberg IC, Gillberg C. Asperger syndrome--some epidemiological considerations: a research note. *J Child Psychol Psychiatry.* 1989; 30(4): 631-8.
27. Lord C RM, Goode S , Heemsbergen J, Jordan H, Mawhood L, Schopler E. Autism diagnostic observation schedule: A standardized observation of communicative and social behavior *Journal of Autism and Developmental Disorders.* 1989; 19: 185-212.
28. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *Journal of American Academy Child and Adolescent Psychiatry.* 1997; 36(7): 980-8.
29. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, et al. A children's global assessment scale (CGAS). *Archives of general psychiatry.* 1983; 40(11): 1228-31.
30. Ezpeleta L, Granero R, de la Osa N. Evaluación del deterioro en niños y adolescentes a través de la Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Revista de Psiquiatría infanto-Juvenil* 1999; 1:18-26.
31. Remschmidt H, Martin M, Fleischhaker C, Theisen FM, Hennighausen K, Gutenbrunner C, et al. Forty-two-years later: the outcome of childhood-onset schizophrenia. *Journal of neural transmission.* 2007; 114(4): 505-12.
32. Guy W, ECDEU. *Assessment Manual for Psychopharmacology.* US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, Rockville, MD.1976.

33. Merchan-Naranjo J, Mayoral M, Rapado-Castro M, Llorente C, Boada L, Arango C, et al. Estimation of the intelligence quotient using Wechsler Intelligence Scales in children and adolescents with Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2012; 42(1): 116-22.
34. Weschler D. WAIS-III, Weschler adult intelligence scale third edition. Administration and scoring manual. San Antonio, Tx. 1997.
35. Weschler D. WISC-R, Weschler intelligence scale for children-revised. New York. 1974
36. Satler J. Assessment of children cognitive applications. Publisher Inc, 2001.
37. Golden C. STROOP:Test de colores y palabras. TEA Ediciones, S.A., 1994.
38. Golden CJ. A group version of the Stroop Color and Word Test. *Journal of personality assessment*. 1975; 39(4): 386-8.
39. Reitan R. Validity of the trail making test as an indication of organic brain damages. *Perceptual Motor Skills*. 1959;8:271-6.
40. Goldstein G, Watson JR. Test-retest reliability of the Halstein-Reitan neuropsychological battery and the WAIS in the neuropsychiatric population *The Clinical Neuropsychologist* 1989; 3: 265-73.
41. Heaton R, Chelune G, Talley J, Kay G, Curtiss G. WCST: test de clasificacion de tarjetas de Wisconsin. TEA Ediciones, 2001.
42. Sue-Baron I. Neuropsychological evaluation of the child. Oxford University Press, 2004.
43. Conners K, MHS staff. Conner's Continuous Performance Test (CPT II). Multi-Health Systems Inc. 2000.
44. Lezak M. Neuropsychological assessment. Oxford University Press, 1995.
45. Strauss E, Sherman E, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: administration norms and commentary. Oxford University Press, 2006.
46. Sue-Baron I. Neuropsychological Evaluation of the Child. Oxford University Press, 2004.
47. Hill EL. Executive dysfunction in autism. *Trends Cogn Sci*. 2004; 8(1): 26-32.

48. Hill EL. Evaluating the theory of executive dysfunction in autism. *Developmental Review*. 2004; 24: 189-233.
49. Ozonoff S, Pennington BF, Rogers SJ. Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *J Child Psychol Psychiatry*. 1991; 32(7): 1081-105.
50. Hughes C, Russell J. Autistic Children's Difficulty with Mental Disengagement from an Object: Its Implications for Theories of Autism. *Developmental Psychology*. 1993; 29 (3): 498-510.
51. Ozonoff S SD, McMahon WM, Filloux F. Executive function abilities in autism and Tourette syndrome: an information processing approach. *Journal of Child Psychol and Psychiatry*. 1994 Sep;35(6): 1015-32.
52. Pennington BF OS. Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of Child Psychol and Psychiatry* 1996; 37(1): 51-87.
53. Prior M, Hoffmann W. Brief report: neuropsychological testing of autistic children through an exploration with frontal lobe tests. *J Autism Dev Disord*. 1990; 20(4): 581-90.
54. Rumsey JM, Hamburger SD. Neuropsychological findings in high-functioning men with infantile autism, residual state. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1988; 10(2): 201-21.
55. Hill EL, Frith U. Understanding autism: insights from mind and brain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2003; 358(1430): 281-9.
56. Geurts H, Corbett B, Solomon M. The paradox of cognitive flexibility in autism. *Trends in Cognitive Science*. 2009; 13(2): 74-82.
57. McGonigle-Chalmers M, Bodner K, Fox-Pitt A, Nicholson L. Size sequencing as a window on executive control in children with autism and Asperger's syndrome. *Journal of autism and developmental disorders*. 2008; 38(7): 1382-90.
58. Caamaño M, Boada L, Merchan-Naranjo J, Moreno C, Llorente C, Moreno D, et al. Psychopathology in children and adolescents with ASD without mental retardation. *J Autism Dev Disord*. 2013; 43(10): 2442-9.
59. Mayes SD, Calhoun SL. Analysis of WISC-III, Stanford-Binet:IV, and academic achievement test scores in children with autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 2003; 33(3): 329-41.

60. Mayes SD, Calhoun SL. WISC-IV and WIAT-II profiles in children with high-functioning autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 2008; 38(3): 428-39.
61. Oliveras-Rentas RE, Kenworthy L, Roberson RB, 3rd, Martin A, Wallace GL. WISC-IV profile in high-functioning autism spectrum disorders: impaired processing speed is associated with increased autism communication symptoms and decreased adaptive communication abilities. *Journal of autism and developmental disorders*. 2012; 42(5): 655-64.
62. Spek A, Schatorje T, Scholte E, van Berckelaer-Onnes I. Verbal fluency in adults with high functioning autism or Asperger syndrome. *Neuropsychologia*. 2009; 47(3): 652-6.
63. Wechsler D. WISC-IV technical and interpretive manual. San Antonio, TX. Psychological Corporation. 2003.
64. Assouline SG, Foley Nicpon M, Dockery L. Predicting the academic achievement of gifted students with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 2012; 42(9): 1781-9.
65. Yasuda Y, Hashimoto R, Ohi K, Yamamori H, Fujimoto M, Umeda-Yano S, et al. Cognitive inflexibility in Japanese adolescents and adults with autism spectrum disorders. *World journal of psychiatry*. 2014; 4(2): 42-8.
66. Ozonoff S. Reliability and validity of the Wisconsin Card Sorting Test. *neuropsychology*. 1995; 9: 491-500.
67. Happe F, Frith U. The neuropsychology of autism. *Brain*. 1996; 119 (Pt 4): 1377-400.
68. Wing L, Gould J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *Journal of autism and developmental disorders*. 1979; 9(1): 11-29.
69. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Acta paedopsychiatrica*. 1968; 35(4): 100-36.
70. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5*: Washington DC: American Psychiatric Publishing. 2013.
71. Baddely A. Working memory. *Science*. 1992; 255: 556-9.
72. Troyb E, Rosenthal M, Eigsti IM, Kelley E, Tyson K, Orinstein A, et al. Executive functioning in individuals with a history of ASDs who have achieved optimal outcomes. *Child Neuropsychol*. 2014; 20(4): 378-97.

73. Kuschner ES, Bodner KE, Minshew NJ. Local vs. global approaches to reproducing the Rey Osterrieth Complex Figure by children, adolescents, and adults with high-functioning autism. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*. 2009; 2(6): 348-58.
74. Mottron L, Belleville S, Menard E. Local bias in autistic subjects as evidenced by graphic tasks: perceptual hierarchization or working memory deficit? *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 1999; 40(5): 743-55.
75. Mottron L, Peretz I, Menard E. Local and global processing of music in high-functioning persons with autism: beyond central coherence? *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2000; 41(8): 1057-65.
76. Liss M, Fein D, Allen D, Dunn M, Feinstein C, Morris R, et al. Executive functioning in high-functioning children with autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2001; 42(2): 261-70.
77. Van Eylen L, Boets B, Steyaert J, Wagemans J, Noens I. Executive functioning in autism spectrum disorders: influence of task and sample characteristics and relation to symptom severity. *European child & adolescent psychiatry*. 2015.
78. Faja S, Dawson G. Performance on the dimensional change card sort and backward digit span by young children with autism without intellectual disability. *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*. 2014; 20(6): 692-9.
79. Urgesi C, Campanella F, Fabbro F. NEPSY-II, Contributo alla Taratura Italiana. 2011.
80. Gavilán JM, García-Albea JE. Executive dysfunction in schizophrenia and its association with mentalizing abilities. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*. 2015; 8(3): 119-129.
81. Rinehart N, Bradshaw J, Brereton A, Tongue B. Lateralization in individuals with high-functioning autism and Asperger's Disorder: A frontoestriatal model. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2002; 32(4): 321-32.
82. Williams DL, Goldstein G, Carpenter PA, Minshew NJ. Verbal and spatial working memory in autism. *J Autism Dev Disord*. 2005; 35(6): 747-56.
83. Russell J, Jarrold C, Henry L. Working memory in children with autism and with moderate learning difficulties. *J Child Psychol Psychiatry*. 1996; 37(6): 673-86.

84. Ozonoff S, Strayer D. Further evidence of intact working memory in autism. *Journal of Autism Developmental Disorder*. 2001 31(3): 257-63.
85. Gioia GA, Isquith PK, Retzlaff PD, Espy KA. Confirmatory factor analysis of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in a clinical sample. *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*. 2002; 8(4): 249-57.
86. Rosenthal M, Wallace GL, Lawson R, Wills MC, Dixon E, Yerys BE, et al. Impairments in real-world executive function increase from childhood to adolescence in autism spectrum disorders. *Neuropsychology*. 2013; 27(1): 13-8.
87. Van den Bergh SF, Scheeren AM, Begeer S, Koot HM, Geurts HM. Age related differences of executive functioning problems in everyday life of children and adolescents in the autism spectrum. *J Autism Dev Disord*. 2014; 44(8): 1959-71.

5.3. PUBLICACIÓN 3

Bos DJ, Merchán-Naranjo J, Martínez K, Pina-Camacho L, Balsa I, Boada L, Schnack H, Oranje B, Desco M, Arango C, Parellada M, Durston S, Janssen J. Reduced Gyrfication is related to reduced interhemispheric connectivity in autism spectrum disorders. Journal of American Academy of Children and Adolescents Psychiatry. 2015 Aug; 54(8):668-76. doi:10.1016/j.jaac.2015.05.011.

Reduced Gyrification Is Related to Reduced Interhemispheric Connectivity in Autism Spectrum Disorders

Dienke J. Bos, ^{MSc}, Jessica Merchán-Naranjo, ^{MSc}, Kenia Martínez, ^{PhD},
 Laura Pina-Camacho, ^{MD}, Ivan Balsa, ^{BSc}, Leticia Boada, ^{MSc}, Hugo Schnack, ^{PhD},
 Bob Oranje, ^{PhD}, Manuel Desco, ^{MD, PhD}, Celso Arango, ^{MD, PhD}, Mara Parellada, ^{MD, PhD},
 Sarah Durston, ^{PhD}, Joost Janssen, ^{PhD}

Objective: Autism spectrum disorders (ASD) have been associated with atypical cortical gray and subcortical white matter development. Neurodevelopmental theories postulate that a relation between cortical maturation and structural brain connectivity may exist. We therefore investigated the development of gyrification and white matter connectivity and their relationship in individuals with ASD and their typically developing peers.

Method: T1- and diffusion-weighted images were acquired from a representative sample of 30 children and adolescents with ASD (aged 8–18 years), and 29 typically developing children matched for age, sex, hand preference, and socioeconomic status. The FreeSurfer suite was used to calculate cortical volume, surface area, and gyrification index. Measures of structural connectivity were estimated using probabilistic tractography and tract-based spatial statistics (TBSS).

Results: Left prefrontal and parietal cortex showed a relative, age-dependent decrease in gyrification index in children and adolescents with ASD compared to typically

developing controls. This result was replicated in an age- and IQ-matched sample provided by the Autism Brain Imaging Data Exchange (ABIDE) initiative. Furthermore, tractography and TBSS showed a complementary pattern in which left prefrontal gyrification was negatively related to radial diffusivity in the forceps minor in participants with ASD.

Conclusion: The present study builds on earlier findings of abnormal gyrification and structural connectivity in the prefrontal cortex in ASD. It provides a more comprehensive neurodevelopmental characterization of ASD, involving interdependent changes in microstructural white and cortical gray matter. The findings of related abnormal patterns of gyrification and white matter connectivity support the notion of the intertwined development of 2 major morphometric domains in ASD.

Key Words: autism spectrum disorders, gyrification index, structural connectivity, development, forceps minor

J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2015;54(8):668–676.

Autism spectrum disorders (ASD) are pervasive developmental disorders characterized by persistent deficits in social communication and social interaction and the presence of restricted, repetitive patterns of behavior, interests, or activities.¹ The early onset of symptoms, typically well before the age of 3 years, has been suggested to coincide with an overgrowth of cortical volume during the first years of life, followed by a gradual decrease.^{2,3} This pattern appears not to be limited to specific brain areas, but to involve the entire cortex.^{4,5} Post mortem research on childhood ASD has shown an excess of neurons and disorganization in all cortical laminae of the prefrontal cortex (PFC), suggesting that increases in brain size have an early onset, possibly during prenatal neurodevelopment.^{6,7}

The brain's folding pattern is a strong marker of prenatal neurodevelopment.⁸ Gyrification commences in gestational week 16 and greatly intensifies during the third trimester

when the brain folds in on itself, as cortical volume—mostly white matter (WM)—and surface area (SA) rapidly increase.⁹ To date, multiple theories have tried to explain the pattern of cortical folding. Tension-induced folding suggests that strongly interconnected regions pull toward each other and lead to the formation of gyri, whereas more sparsely connected fibers elongate to leave room for sulci.¹⁰ The “gray matter hypothesis” suggests that gyrification may be the result of cell proliferation in the outer subventricular zone during early gestation.¹¹ This hypothesis is based on findings in transgenic mice, which showed increased cerebral cortical SA and human-like folds after controlling the cell cycle exit of neural precursors in the outer subventricular zone.¹²

Whole-brain studies have indeed shown a pattern of increased sulcal complexity¹³ and differences in cortical shape¹⁴ and sulcal pattern^{15,16} in children and adolescents with ASD. However, 2 recent studies using 3-dimensional (3D) methodologies in ASD have reported conflicting results, with the first reporting increased gyrification in adolescents with ASD¹⁷ and the second reporting decreased gyrification in a slightly younger sample.¹⁸



Supplemental material cited in this article is available online.

Gyrification and white matter development seem inextricably tied,¹⁹ continuously remodeling the cortex throughout development.²⁰ Schaer *et al.*¹⁸ interestingly showed a relationship between reduced gyrification index (GI) and reduced white matter connectivity in a small group of low-functioning children with ASD, in whom right prefrontal gyrification was positively correlated with the number of white matter fibers in ASD. This ties in with an ever-growing body of literature reporting development changes in (interhemispheric) connectivity in ASD, especially in prefrontal tracts such as the forceps minor (previously reviewed^{21,22}).

However, considerable heterogeneity in symptom presentation and severity and the wide range of analysis methods used in these studies may have contributed to mixed reports on the relationship between gyrification and connectivity to date. In the current study, we set out to investigate the relationship between gyrification and white matter connectivity with a focus on age-related changes in a sample of children and adolescents with ASD. We specifically aimed at investigating the PFC given previous literature. We hypothesized that GI would be reduced in children and adolescents with ASD. Furthermore, we used an independent sample of high-functioning children and adolescents with ASD from the Autism Brain Imaging Data Exchange (ABIDE) initiative to replicate our findings.²³ We further hypothesized that this reduced cortical gyrification would be related to reduced connectivity, in line with earlier findings in a sample of lower-functioning children with ASD and current neurodevelopmental theories.

METHOD

Participants

A total of 30 children and adolescents aged 8 to 18 years with ASD, as well as 29 typically developing controls, were recruited and matched for age, sex, hand preference, and socioeconomic status (Table 1). Children and adolescents with ASD were recruited through family associations and the outpatient clinic of the Child and Adolescent Psychiatry Department at Hospital General Universitario Gregorio Marañón in Madrid, Spain (hereafter referred to as the Madrid sample).²⁴ Typically developing controls were recruited from the community at publicly funded schools with characteristics similar to those attended by participants with ASD and in the same geographic area.²⁵

Children and adolescents with ASD were included if they fulfilled *DSM-IV-TR* criteria for pervasive developmental disorders at the time of assessment²⁶ and the Gillberg criteria²⁷ for Asperger syndrome. Board-certified child and adolescent psychiatrists with extensive experience in the field of ASD conducted all diagnostic assessments. Detailed information on the diagnostic assessments is given in Supplement 1 (available online).

Exclusion criteria for all participants included intellectual disabilities per *DSM-IV* criteria,²⁶ any neurological disorder, history of head trauma with loss of consciousness, and other contraindications to magnetic resonance imaging (MRI) scanning. The institutional review board of the Hospital General Universitario Gregorio Marañón in Madrid approved the protocol and informed consent form. All parents or legal guardians gave written informed consent after receiving complete information about the study, and all participants provided assent.

Demographic, Clinical, and Cognitive Assessment

For all participants, demographic data, including age, sex, ethnicity, parent and participant years of education, and socioeconomic

TABLE 1 Demographic and Clinical Characteristics of the Madrid Sample

	ASD (n = 30)	TDC (n = 29)	P
Age (y), mean (SD) [range]	12.7 (2.5) [8–18]	12.5 (2.8) [7–18]	.79
Sex (males/females)	29/1	28/1	.98
Hand preference (right/left/ambidextrous) ^a	26/1/2	23/1/3	.86
Total IQ, ^b mean (SD) [range]	91.8 (20.1) [53–134]	112.0 (13.4) [70–138]	<.001
Verbal IQ, mean (SD) [range]	93.7 (25.1) [51–139]	—	
Vocabulary	9.1 (4.3)	11.2 (2.9)	.02
Performance IQ, ^b mean (SD) [range]	87.1 (22.0) [44–132]	—	
Block design	8.2 (3.2)	11.5 (2.5)	<.001
Parental education (y)	14.2 (3.2)	14.0 (3.2)	.62
Participant education (y)	6.8 (2.8)	7.8 (2.5)	.19
Socioeconomic status	3.5 (1.3)	3.8 (1.2)	.46
Clinical characterization			
CGAS	49.2 (12.7)	94.2 (4.1)	<.001
Gillberg total score	12.6 (3.1)	—	
Medication, n (%)			
None	22 (73)		
APS	8 (27)		

Note: APS = Antipsychotic medication; ASD = autism spectrum disorders; CGAS = Children's Global Assessment Scale; SD = standard deviation; TDC = typically developing children.

^aInformation on hand preference was missing for 3 participants.

^bTotal IQ was estimated for typically developing participants. Verbal and performance IQ were not available for typically developing children; vocabulary and block design subtest scores are reported for purposes of comparison.

status (SES)—assessed with the Hollingshead–Redlich scale²⁸—were recorded at inclusion (Table 1). Psychosocial functioning was assessed for all participants using the Children's Global Assessment Scale (CGAS).^{29,30} For the typically developing controls, an estimated IQ was calculated using the vocabulary and block-design tests of the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-R)³¹ for participants aged less than 16 years or the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III)³² for participants aged 16 years or older. For the group with ASD, full-scale IQ was obtained using the WISC-R or WAIS-III, depending on the age of the participant.³³ As lower IQ may be considered typical of the ASD phenotype, IQ was not entered as a covariate in any of the designs to prevent partialing out variance that is potentially relevant to the disorder.³⁴ Hand preference was assessed using item 5 of the Neurological Evaluation Scale (NES),³⁵ which evaluates hand preference during several activities such as writing, throwing a ball, or opening a jar.

MRI Acquisition and Image Analyses

All participants underwent scanning on a single Philips Intera 1.5T MRI scanner (Philips Medical Systems, the Netherlands). MRI acquisition parameters are described in Supplement 1 (available online).

Lobar SA and GI

The FreeSurfer analysis suite (v5.3) was used to generate white and pial surfaces and an automated cortical lobar parcellation (prefrontal, parietal, temporal, and occipital),^{36–38} not including the cingulate cortex, as this structure cannot be assigned to a single lobe. SA was calculated per lobe from the pial surface. Automated segmentation results were reviewed for quality and corrected by trained experts as necessary. GI was calculated per lobe, separately for the left and right hemispheres, following the method by Su *et al.*,³⁹ and is further explained in Supplement 1 and Figure S1 (available online). This

method uses the standard definition for GI as formulated by Zilles *et al.*⁴⁰

$$\text{Gyrification Index}_{\text{Lobei}} = \frac{\text{Pial Surface Area}_{\text{Lobei}}}{\text{Hull Surface Area}_{\text{Lobei}}} \quad (1.0)$$

Replication Sample

The methods described earlier for measuring cortical volume, SA, and GI in the Madrid sample were repeated in a similar, independent sample provided by the ABIDE initiative (Table 2).²³ A full description of data acquisition and inclusion of participants in this replication sample is given in Supplement 1 and Tables S2 to S4 (available online).

Forceps Minor Tractography

The forceps minor was chosen as region of interest based on previous literature showing reductions in anterior corpus callosum area in ASD.^{41,42} A detailed description of the diffusion tensor imaging (DTI) preprocessing and quality control can be found in Supplement 1 and Table S5 (available online). Anatomically constrained probabilistic diffusion tractography was carried out using the Tracts Constrained by UnderLying Anatomy (TRACULA) tool within FreeSurfer⁴³ using default settings. Mean values of fractional anisotropy (FA), axial diffusivity (AD), and radial diffusivity (RD) of the forceps minor tract were provided by TRACULA (thresholding the pathway distribution at 20% of its maximum value for all participants). AD and RD values were multiplied by 100. Analyses run with FA, AD, and RD averaged from just the center of the forceps minor tract did not change the results in any meaningful way.

Tract-Based Spatial Statistics

Voxelwise statistical analyses of FA and RD data were carried out using tract-based spatial statistics (TBSS)⁴⁴ in FMRIB Software Library (FSL).⁴⁵ TBSS projects FA, AD, and RD from all participants

TABLE 2 Demographic and Clinical Characteristics of the Autism Brain Imaging Data Exchange (ABIDE) Replication Sample

	ASD (n = 39)	TDC (n = 65)	p
Age (y), mean (SD) [range]	12.0 (2.6) [9–18]	12.8 (2.8) [8–18]	.20
Sex (males/females)	34/5	48/17	.14
Total IQ, mean (SD) [range]	107 (15.8) [78–148]	111 (14) [80–138]	.11
Verbal IQ, mean (SD) [range]	105 (15.4) [77–139]	112 (13.3) [80–143]	.01
Performance IQ, mean (SD) [range]	108 (16.3) [79–147]	109 (15) [67–137]	.93
Clinical characterization			
ADI-R Social	18.9 (5.2) [7–27]		
ADI-R Verbal	15.21 (4.2) [8–23]		
ADI-R RRB	5.9 (2.9) [0–12]		
ADI-R Onset	3.2 (1.2) [1–5]		
ADOS Total	10.9 (3.9) [5–22]		
ADOS Communication	3.4 (1.5) [1–8]		
ADOS Social	7.5 (2.8) [2–14]		
ADOS Stereotype Behavior	2.3 (1.3) [0–5]		
Medication, n (%)			
None	32 (82)		
APS	—		
Non-APS	7 (18)		

Note: ADI-R = Autism Diagnostic Interview–Revised; ADOS = Autism Diagnostic Observation Schedule; APS = antipsychotic medication; ASD = autism spectrum disorders; RRB = repetitive and ritualistic behavior; SD = standard deviation; TDC = typically developing children.

onto a mean tract skeleton before applying voxelwise cross-subject statistics. Individual measurements averaged over the largest clusters that showed a significant effect were extracted and plotted.

Statistical Analysis

Normality of the distribution and equality of variance between groups (homoscedasticity) was confirmed before all analyses. Between-group differences in demographic, clinical, cognitive, and whole-brain and lobe features (cortical volume, SA, and GI) were assessed using Student *t* tests for independent samples for continuous variables and χ^2 tests for categorical variables.

For each lobe and the forceps minor, we used analysis of covariance (ANCOVA) to examine whether age differentially explained variance in SA, GI (for lobes), and mean FA, AD, and RD (for forceps minor) between groups. In each model, diagnosis was set as independent variable and age as covariate. Note that a significant main effect of diagnosis was not further explored if it was accompanied by a significant diagnosis \times age interaction. Medication status did not show any significant effects and was thus not used as a covariate in the final analyses.

TBSS voxelwise analyses for FA, AD, and RD were carried out across participants for each point of the common skeleton. We

applied the same ANCOVA model as described above at each voxel of the skeleton. A permutation-based approach was performed to control for the familywise error (FWE),⁴⁶ using threshold-free cluster enhancement (TFCE) and a number of permutations set at 5000 in FSL's Randomise (FMRIB Software Library Randomise v2.9).

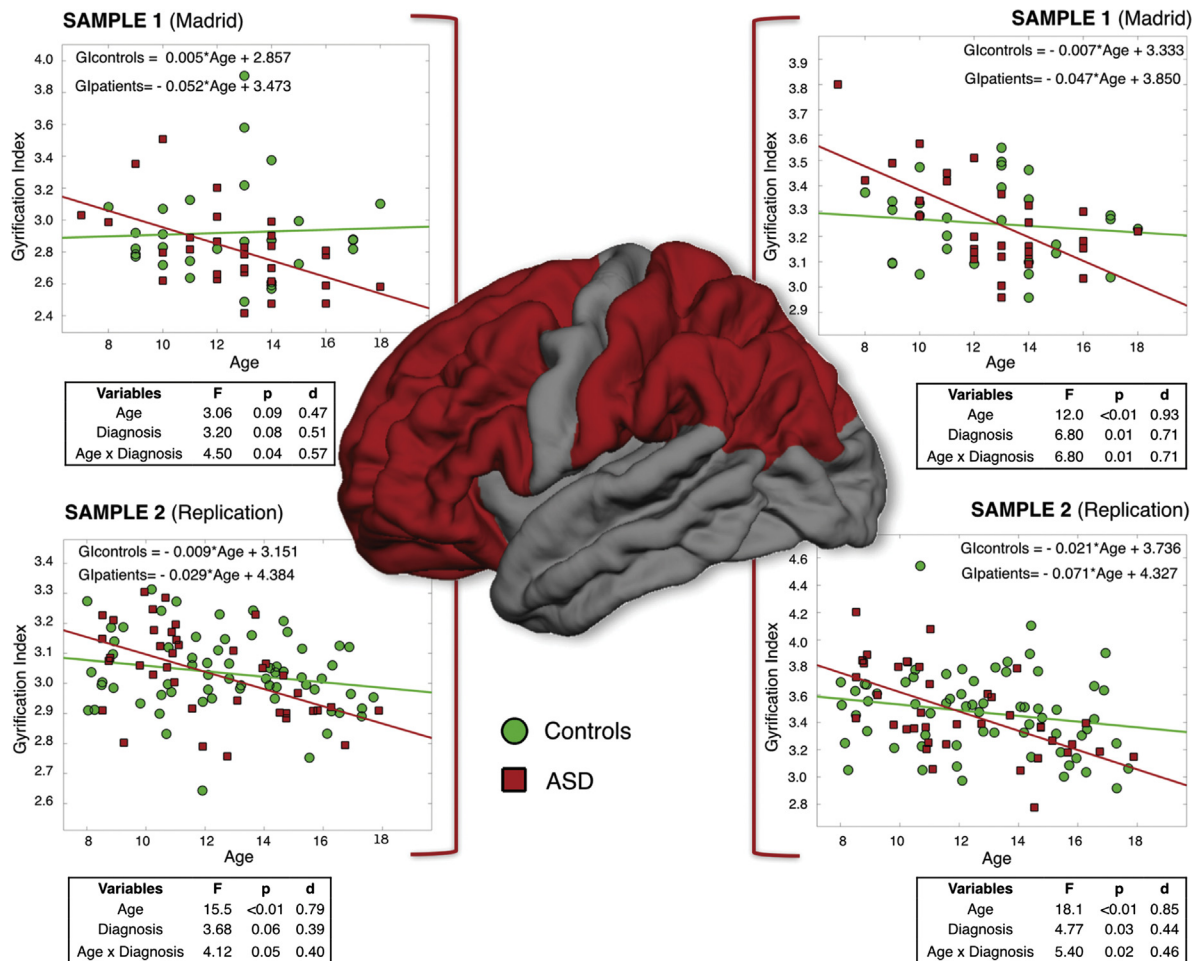
The relationship between GI and connectivity was assessed using ANCOVA on the standardized residuals (corrected for age) of GI and the connectivity measures. Effect sizes are given as Cohen's *d*.

RESULTS

GI and SA

There was an interactive effect of diagnosis \times age on left prefrontal and parietal GI, where participants with ASD show a relative decrease with age as compared to typically developing controls (Figure 1 and Figures S2–S5, available online). These results remained significant when 2 female participants were removed from the analyses. There was no main effect of diagnosis in the absence of a diagnosis \times age interaction. Finally, there were no effects of whole-brain GI

FIGURE 1 Age-related differences in left prefrontal (left) and parietal (right) gyrification index (GI) between participants with autism spectrum disorders (ASD) and typically developing controls (analysis of covariance [ANCOVA] with age as covariate). Note: A similar pattern was found in the replication sample from the Autism Brain Imaging Data Exchange (ABIDE) initiative (lower row).



and SA (Table S1, available online) and SA per lobe (Figures S2–S5, available online).

GI and SA: Replication in an Age and IQ-Matched Independent Sample

As Figure 1 shows, the significant diagnosis \times age interactions for the left prefrontal and parietal cortex GI were replicated in the ABIDE set. For SA, there was no significant diagnosis \times age interaction (left prefrontal: $F = 0.75$, $p = .39$, $d = 0.17$, left parietal: $F = 2.89$, $p = .09$, $d = 0.34$) and no main effect of diagnosis alone (left prefrontal: $F = 0.43$, $p = .52$, $d = 0.13$, left parietal: $F = 2.28$, $p = .13$, $d = 0.30$).

Furthermore, as the replication sample was not fully matched on verbal IQ (VIQ: Table 2), the analyses were repeated in a slightly smaller but VIQ-matched subsample of 39 children with ASD and 56 typically developing children (Table S6, available online). In this subsample, the effect of the diagnosis \times age interaction held for left prefrontal ($F = 3.83$, $p = .05$, $d = 0.41$), and parietal ($F = 4.59$, $p = .04$, $d = 0.45$) GI remained significant.

As the participants from the replication sample included more females than the Madrid sample (Table 2), we assessed whether the interaction was still significant after controlling for sex and found left prefrontal GI is significant at the trend level ($F = 3.66$, $p = .059$), and the left parietal GI remains significant ($F = 5.47$, $p = .02$).

Forceps Minor Tractography and TBSS

There was an effect of age ($F = 8.68$, $p < .01$, $d = 0.79$) and diagnosis \times age ($F = 5.46$, $p = .02$, $d = 0.63$) on FA in the forceps minor in the Madrid sample. In addition, there were effects of age ($F = 6.40$, $p = .01$, $d = 0.68$), diagnosis ($F = 7.58$, $p = .01$, $d = 0.74$), and diagnosis \times age ($F = 10.12$, $p < .01$, $d = 0.86$) on RD (Figure 2). There were no effects for AD. These findings were confirmed in the TBSS analyses (Figure 2), in which we found a diagnosis \times age interaction on FA and RD, but not on AD, within the same region (Montreal Neurological Institute [MNI] coordinates [mm] of the largest significant clusters: FA: $x = 18$, $y = 17$, $z = 30$; 2,581 voxels; RD: $x = -18$, $y = 16$, $z = 29$; 2,653 voxels).

FIGURE 2 Age-related differences in fractional anisotropy (FA) and radial diffusivity (RD) in the forceps minor (left column) between participants with autism spectrum disorders (ASD) and typically developing controls. Note: These findings were confirmed by hypothesis-free, voxelwise, tract-based spatial statistics showing local age-related group differences in the forceps minor (right column, after correction for multiple comparisons). For the largest FA and RD cluster, participants' values were averaged over the voxels belonging to the cluster, multiplied by 100, and plotted against age. AD = axial diffusivity.

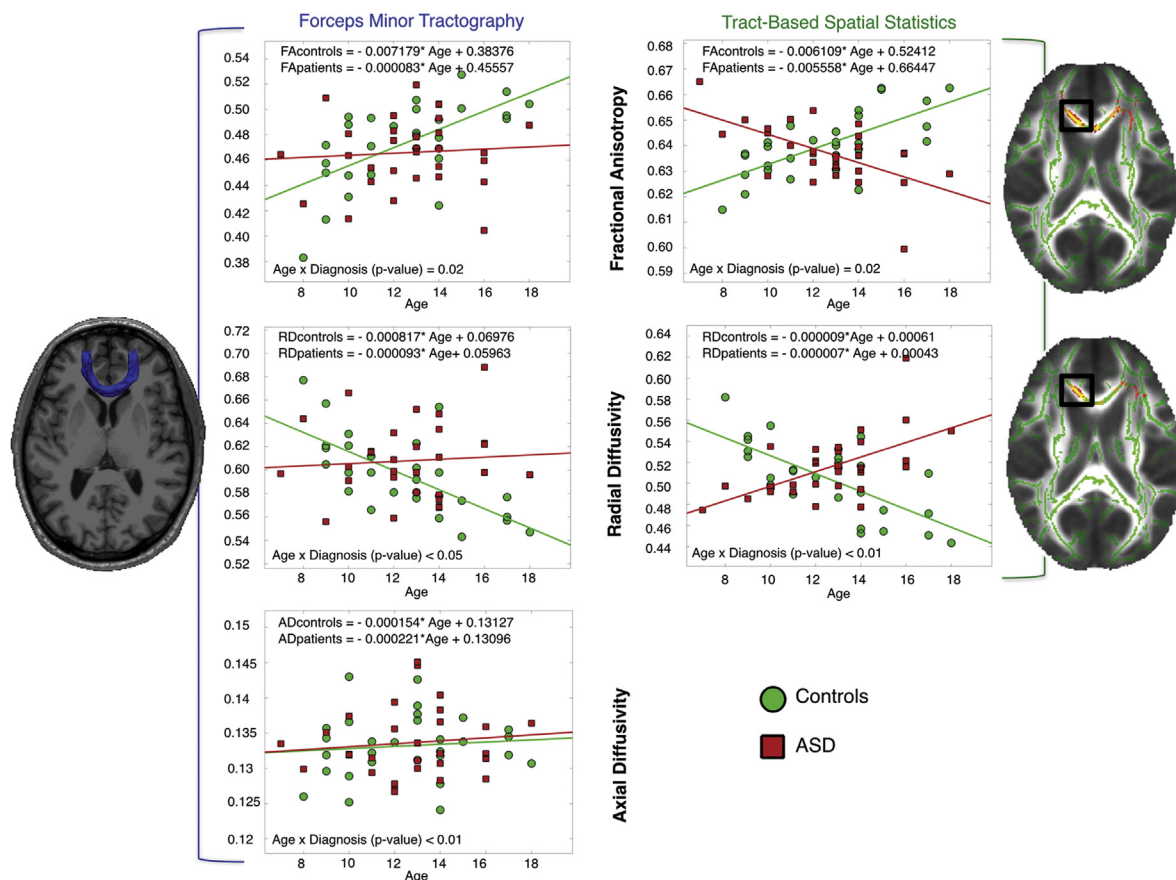


Figure 2 shows that these clusters overlap with the forceps minor.

Relationship Between Forceps Minor Diffusion and Left Prefrontal Gyrification

To assess the age-independent relation between prefrontal GI and forceps minor FA and RD in the Madrid sample, we first linearly regressed out the effect of age on the left prefrontal GI, forceps minor FA and RD, and tested for a diagnosis \times FA/RD interaction on the left prefrontal GI. A significant diagnosis \times RD interaction ($F = 6.15$, $p = .02$, $d = 0.67$) but no significant diagnosis \times FA interaction ($F = 2.89$, $p = .1$, $d = 0.46$) (Figure 3) was found. Pearson's correlations showed that RD and GI were significantly correlated in the group with ASD ($r = -0.50$, $p = .01$) but not in the typically developing children ($r = -0.04$, $p = .84$).

DISCUSSION

The current study shows age-related differences in gyrification in the left prefrontal and parietal cortex in a representative sample of children and adolescents with ASD, but no observed differences in cortical SA within the age range studied. These results were replicated in a larger age- and IQ-matched independent sample including high-functioning individuals with ASD from the ABIDE initiative.²³ Furthermore, age-related differences were observed in anterior callosal forceps minor connectivity. These results suggest abnormalities in 2 major morphometric domains, which also seem to be negatively related in ASD.

The reported age-related differences in left prefrontal and parietal gyrification in ASD may reflect abnormal cortical maturation during childhood and adolescence. It has been suggested that in typically developing individuals, gyrification peaks during or even before toddlerhood^{47,48} followed by a decrease in adolescence and adulthood.^{49,50} Our results show that, compared to typically developing

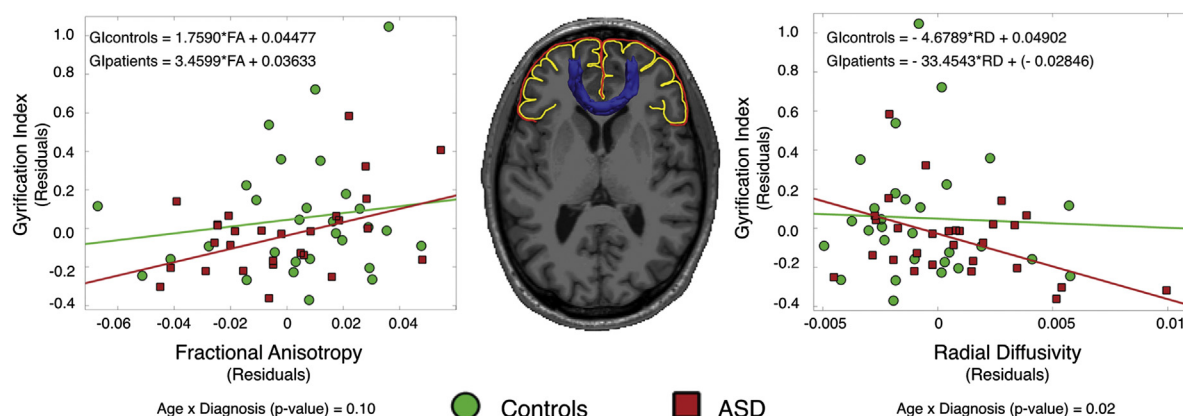
children, this relative developmental decrease in gyrification may be more pronounced in individuals with ASD, and that it may follow a pattern similar to that of the possible progressive decrease in total brain volume that has been suggested in ASD.⁴

The age-related decrease in gyrification in children and adolescents with ASD converges with earlier findings in studies with similar age ranges.^{17,18,51} This suggests that differences in methodologies or group characteristics may indeed have contributed to inconsistencies with previous studies. However, the abnormal pattern of left prefrontal and parietal gyrification was observed both in lower- and higher-functioning children and adolescents with ASD, indicating that, on the regional level, gyrification is likely to be affected across different levels of IQ in individuals with ASD.

Interestingly, there was no interaction between group and age for cortical SA. Given the strong relationship between SA and cortical volume,⁵² this may imply that, within this age range, cortical morphological complexity rather than brain size is more defining in the pathophysiology of ASD. This notion fits with recently reported differences in cortical shape complexity in ASD without differences in cortical SA.^{17,53}

The forceps minor connects the medial and lateral parts of the PFC. In contrast to inconsistent findings of reduced gyrification in ASD, reduced interhemispheric connectivity—specifically, decreased forceps minor connectivity—has been reported consistently (as previously reviewed^{21,22}). Although FA typically increases throughout development,^{54,55} mostly peaking well into adulthood,⁵⁶ the present study demonstrates, in line with previous studies, that forceps minor development may not show these age-related gains in child and adolescent participants with ASD.⁵⁷⁻⁵⁹ On the behavioral level, reduced forceps minor connectivity has indeed been related to restricted and stereotyped behavior.^{18,42} The relevance of disruptions to the frontal-callosal forceps minor in

FIGURE 3 Relationship between tractography-based fractional anisotropy (FA) and radial diffusivity (RD) measures of the forceps minor and left prefrontal gyrification index (GI). Note: Participants with autism spectrum disorders (ASD) show a different relationship between forceps minor RD (right column), but not FA (left column), and the left prefrontal gyrification index compared to typically developing controls. Age was regressed out and the measurements were plotted as unstandardized residuals. The prefrontal gyrification index is defined as the ratio of the prefrontal pial surface area (yellow line) and the prefrontal hull surface area (red line).



ASD is further supported by findings from individuals with callosal agenesis, a birth defect characterized by the complete or partial absence of corpus callosum. Individuals with callosal agenesis experience autism-like symptoms such as impairments in social interaction and communication.⁶⁰

Finally, left prefrontal gyrification and forceps minor connectivity showed a negative, age-independent relation, suggesting a stable relationship between prefrontal gyrification and forceps minor radial diffusivity across childhood and adolescence in ASD. This relationship may reflect atypical neurodevelopmental processes that arise before childhood. Speculatively, at a young age, left prefrontal and parietal gyrification may even be increased in ASD. Such a relation could be hypothesized to be tied to the heightened presence of short-range intracortical white matter connections.^{10,53} Increased left prefrontal and parietal gyrification during early brain development may then reflect local overgrowth of short-range connectivity at the expense of decreased long-range (forceps minor) connectivity.^{18,53,61} This converges with the present understanding of ASD as a “disconnection syndrome,”⁶² in which connections, especially within or between the prefrontal cortices, are compromised.²¹ When comparing the results from tractography and TBSS, the group difference in FA appears to be driven primarily by a difference in RD. A change in RD, independent of axial diffusion, could indeed suggest myelination loss, or loss of axons in the forceps minor.⁶³

Strengths of this study lie in the multimodal approach allowing the microstructural and macrostructural neuroanatomical characterization of the disorder, and in the replication of the gyrification results in a larger, independent, yet similar sample of individuals. There are also, however, limitations that need to be taken into consideration. In the Madrid sample, no measure of full-scale IQ was available for typically developing participants. Previous studies have shown that, in typically developing individuals, the 2 subtests that we used provide a reliable estimate of IQ.³³ Furthermore, even though IQ was not matched in the Madrid sample, parental education and SES (often used as an estimate of premorbid IQ in studies of other psychiatric disorders) did not differ significantly between the 2 groups. The similarity of the results in the IQ-matched replication sample further supports that differences in GI are likely present across a broad spectrum of ASD phenotypes. Further, due to the assessment of lobar GI, stretching over large patches of cortex, the regional correspondence with forceps minor connectivity may not be optimal. Even though the forceps minor branches out within the prefrontal cortex, more accurate spatial correspondence could potentially be achieved with local, vertexwise GI metrics. However, such an approach would be more prone to partial voluming effects, which are minimized in the current study. Another limitation is the cross-sectional design of the study. Developmental studies will inarguably benefit from a longitudinal

set-up to better deal with individual differences that are not adequately captured in cross-sectional designs. However, the results presented in the current study may provide a valuable framework for such future studies.

In conclusion, we found evidence for decreased gyrification in children and adolescents with ASD, which was related to developmental changes in forceps minor connectivity. These findings provide a more comprehensive neuroanatomical characterization of ASD involving related microstructural white matter and macrostructural cortical gray matter changes. Our findings of related abnormal patterns of gyrification and white matter connectivity support the notion of the intertwined development of 2 major morphometric domains in individuals with ASD. &

Accepted May 29, 2015.

Ms. Bos and Drs. Oranje, Schnack, Durston, and Janssen are with the Department of Psychiatry, Brain Center Rudolf Magnus, University Medical Center Utrecht, The Netherlands. Ms. Merchán-Naranjo, Ms. Boada, and Drs. Martínez, Arango, Parellada, and Janssen are with Hospital General Universitario Gregorio Marañón, School of Medicine, Universidad Complutense, Madrid, Spain. Ms. Merchán-Naranjo, Ms. Boada, Mr. Balsa, and Drs. Martínez, Desco, Arango, Parellada, and Janssen are with the Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, Spain. Ms. Merchán-Naranjo and Ms. Boada and Drs. Pina-Camacho, Desco, Arango, Parellada, and Janssen are also with the Ciber del área de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid. Dr. Pina-Camacho is also with the Institute of Psychiatry, King's College London, UK. Dr. Desco is also with Universidad Carlos III de Madrid.

This study is supported by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, Instituto de Salud Carlos III, CIBERSAM, the Ramon y Cajal Program, the CDTI under the CENIT Program (AMIT Project), Madrid Regional Government (S2010/BMD-2422 AGES), European Union Structural Funds and European Union Seventh Framework Programme under grant agreements FP7-HEALTH-2009-2.2.1-2-241909 (Project EU-GEI), FP7-HEALTH-2009-2.2.1-3-242114 (Project OPTiMISE), FP7-HEALTH-2013-2.2.1-2-603196 (Project PSYSCAN), and FP7-HEALTH-2013-2.2.1-2-602478 (Project METSY); the ERA-NET NEURON (Network of European Funding for Neuroscience Research) (PIM2010ERN-00642), Fundación Alicia Koplowitz (FAK2012, FAK2013), Fundación Mutua Madrileña (FMM2009), and Caja Navarra. Support for ABIDE-NYU Langone coordination and data aggregation was partially provided by National Institute of Mental Health (K23MH087770, R03MH09632, and BRAINSRO1MH094639-01), National Institutes of Health (R21MH084126), Autism Speaks, and the Leon Levy Foundation; and gifts from Joseph P. Healey and the Stavros Niarchos Foundation.

The authors thank all children, adolescents, and their parents for participating in this study and Yasser Alemán-Gómez, PhD, of the Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, for technical support. The authors also thank all the members of the ABIDE, Michael P. Milham, PhD, of the New York University Medical Center, and INDI team (http://fcon_1000.projects.nitrc.org/) for supporting the ABIDE effort.

Disclosure: Drs. Martínez, Pina-Camacho, Schnack, Oranje, Desco, Arango, Parellada, Durston, Janssen, and Ms. Bos, Ms. Merchán-Naranjo, Mr. Balsa, and Ms. Boada report no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

Correspondence to Djenke J. Bos, MSc, NICHE Lab, Department of Psychiatry, Brain Center Rudolf Magnus, University Medical Center Utrecht, HP A.01.126, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, the Netherlands; e-mail: d.j.bos2@umcutrecht.nl

0890-8567/\$36.00/©2015 American Academy of Child and Adolescent Psychiatry

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2015.05.011>

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Courchesne E, Karns CM, Davis HR, *et al.* Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology*. 2001;57:245-254.

3. Courchesne E. Brain development in autism: early overgrowth followed by premature arrest of growth. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2004; 10:106-111.
4. Courchesne E, Campbell K, Solso S. Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology. *Brain Res*. 2011; 1380:138-145.
5. Schumann CM, Bloss CS, Barnes CC, *et al*. Longitudinal magnetic resonance imaging study of cortical development through early childhood in autism. *J Neurosci*. 2010;30:4419-4427.
6. Courchesne E, Mouton PR, Calhoun ME, *et al*. Neuron number and size in prefrontal cortex of children with autism. *JAMA*. 2011;306: 2001-2010.
7. Stoner R, Chow ML, Boyle MP, *et al*. Patches of disorganization in the neocortex of children with autism. *N Engl J Med*. 2014;370: 1209-1219.
8. Régis J, Mangin J-F, Ochiai T, *et al*. "Sulcal root" generic model: a hypothesis to overcome the variability of the human cortex folding patterns. *Neurol Med Chir*. 2005;45:1-17.
9. Armstrong E, Schleicher A, Omran H, Curtis M, Zilles K. The ontogeny of human gyrification. *Cereb Cortex*. 1995;5:56-63.
10. Van Essen DC. A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *Nature*. 1997;385:313-318.
11. Zilles K, Palomero-Gallagher N, Amunts K. Development of cortical folding during evolution and ontogeny. *Trends Neurosci*. 2013;36: 275-284.
12. Chenn A, Walsh C. Regulation of cerebral cortical size by control of cell cycle exit in neural precursors. *Science*. 2002;297:365-369.
13. Williams EL, El-Baz A, Nitzken M, Switala AE, Casanova MF. Spherical harmonic analysis of cortical complexity in autism and dyslexia. *Transl Neurosci*. 2012;3:36-40.
14. Nordahl CW, Dierker D, Mostafavi I, *et al*. Cortical folding abnormalities in autism revealed by surface-based morphometry. *J Neurosci*. 2007;27: 11725-11735.
15. Auzias G, Viellard M, Takerkart S, *et al*. Atypical sulcal anatomy in young children with autism spectrum disorder. *NeuroImage Clin*. 2014;4: 593-603.
16. Levitt JG, Blanton RE, Smalley S, *et al*. Cortical sulcal maps in autism. *Cereb Cortex*. 2003;13:728-735.
17. Wallace GL, Robustelli B, Dankner N, Kenworthy L, Giedd JN, Martin A. Increased gyrification, but comparable surface area in adolescents with autism spectrum disorders. *Brain*. 2013;136:1956-1967.
18. Schaer M, Ottet M-C, Scariati E, *et al*. Decreased frontal gyrification correlates with altered connectivity in children with autism. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:750.
19. Nie J, Guo L, Li K, *et al*. Axonal fiber terminations concentrate on gyri. *Cereb Cortex*. 2012;22:2831-2839.
20. Vandekar SN, Shinohara RT, Raznahan A, *et al*. Topologically dissociable patterns of development of the human cerebral cortex. *J Neurosci*. 2015; 35:599-609.
21. Hoppenbrouwers M, Vandermosten M, Boets B. Autism as a disconnection syndrome: a qualitative and quantitative review of diffusion tensor imaging studies. *Res Autism Spectr Disord*. 2014;8: 387-412.
22. Travers BG, Adluru N, Ennis C, *et al*. Diffusion tensor imaging in autism spectrum disorder: a review. *Autism Res*. 2012;5:289-313.
23. Di Martino A, Yan C-G, Li Q, *et al*. The autism brain imaging data exchange: towards a large-scale evaluation of the intrinsic brain architecture in autism. *Mol Psychiatry*. 2014;19:659-667.
24. Parellada M, Boada L, Moreno C, *et al*. Specialty Care Programme for autism spectrum disorders in an urban population: a case-management model for health care delivery in an ASD population. *Eur Psychiatry*. 2013;28:102-109.
25. Parellada M, Moreno C, Mac-Dowell K, *et al*. Plasma antioxidant capacity is reduced in Asperger syndrome. *J Psychiatr Res*. 2012;46:394-401.
26. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 1994.
27. Gillberg IC, Gillberg C. Asperger syndrome—some epidemiological considerations: a research note. *J Child Psychol Psychiatry*. 1989;30: 631-638.
28. Hollingshead AB, Redlich FC. *Social Class and Mental Illness*. New York: Wiley; 1958.
29. Ezpeleta L, Granero R, de la Osa N. Evaluación del deterioro en niños y adolescentes a través de la Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Rev Psiquiatr Infanto-Juvenil*. 1999;1:18-26.
30. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H. A Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40:1228-1231.
31. Wechsler D. *Wechsler Intelligence Scale for Children, Revised: WISC-R; Manual*. San Antonio, TX: Psychol Corporation; 1974.
32. Wechsler D. *WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd ed*. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1997.
33. Merchán-Naranjo J, Mayoral M, Rapado-Castro M, *et al*. Estimation of the intelligence quotient using Wechsler Intelligence Scales in children and adolescents with Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2012;42: 116-122.
34. Dennis M, Francis DJ, Cirino PT, Schachar R, Barnes MA, Fletcher JM. Why IQ is not a covariate in cognitive studies of neurodevelopmental disorders. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009;15:331-343.
35. Buchanan RW, Heinrichs DW. The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1989;27:335-350.
36. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage*. 1999;9:179-194.
37. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, *et al*. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*. 2006;31:968-980.
38. Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis: II. Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *NeuroImage*. 1999;9:195-207.
39. Su S, White T, Schmidt M, Kao C-Y, Sapiro G. Geometric computation of human gyrification indexes from magnetic resonance images. *Hum Brain Mapp*. 2013;34:1230-1244.
40. Zilles K, Armstrong E, Schleicher A, Kretschmann H. Anatomy and embryology: the human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anat Embryol*. 1988;179:173-179.
41. Jou RJ, Mateljevic N, Kaiser MD, Sugrue DR, Volkmar FR, Pelphrey KA. Structural neural phenotype of autism: preliminary evidence from a diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. *Am J Neuroradiol*. 2011;32:1607-1613.
42. Thomas C, Humphreys K, Jung K-J, Minshew N, Behrmann M. The anatomy of the callosal and visual-association pathways in high-functioning autism: a DTI tractography study. *Cortex*. 2010;47: 863-873.
43. Yendiki A, Panneck P, Srinivasan P, *et al*. Automated probabilistic reconstruction of white-matter pathways in health and disease using an atlas of the underlying anatomy. *Front Neuroinform*. 2011;5:23.
44. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, *et al*. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*. 2006;31:1487-1505.
45. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, *et al*. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*. 2004;23(Suppl 1):S208-S219.
46. Nichols TE, Holmes AP. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp*. 2002; 15:1-25.
47. Li G, Wang L, Shi F, *et al*. Mapping longitudinal development of local cortical gyrification in infants from birth to 2 years of age. *J Neurosci*. 2014;34:4228-4238.
48. Raznahan A, Shaw P, Lalonde F, *et al*. How does your cortex grow? *J Neurosci*. 2011;31:7174-7177.
49. Klein D, Rotarska-Jagiela A, Genc E, *et al*. Adolescent brain maturation and cortical folding: evidence for reductions in gyrification. *PLoS One*. 2014;9:e84914.
50. White T, Su S, Schmidt M, Kao C-Y, Sapiro G. The development of gyrification in childhood and adolescence. *Brain Cogn*. 2010; 72:36-45.
51. Libero LE, DeRamus TP, Deshpande HD, Kana RK. Surface-based morphometry of the cortical architecture of autism spectrum disorders: volume, thickness, area, and gyrification. *Neuropsychologia*. 2014; 62:1-10.
52. Toro R, Perron M, Pike B, *et al*. Brain size and folding of the human cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 2008;18:2352-2357.
53. Ecker C, Ronan L, Feng Y, *et al*. Intrinsic gray-matter connectivity of the brain in adults with autism spectrum disorder. *Proc Natl Acad Sci*. 2013; 110:13222-13227.
54. Dennis EL, Jahanshad N, McMahon KL, *et al*. Development of brain structural connectivity between ages 12 and 30: a 4-Tesla diffusion imaging study in 439 adolescents and adults. *NeuroImage*. 2013;64: 671-684.

55. Hagmann P, Sporns O, Madan N, *et al.* White matter maturation reshapes structural connectivity in the late developing human brain. *Proc Natl Acad Sci.* 2010;107:19067-19072.
56. Lebel C, Gee M, Camicioli R, Wieler M, Martin W, Beaulieu C. Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *NeuroImage.* 2012;60:340-352.
57. Lee JE, Bigler ED, Alexander AL, *et al.* Diffusion tensor imaging of white matter in the superior temporal gyrus and temporal stem in autism. *Neurosci Lett.* 2007;424:127-132.
58. Cheng Y, Chou K-H, Chen I-Y, Fan Y-T, Decety J, Lin C-P. Atypical development of white matter microstructure in adolescents with autism spectrum disorders. *NeuroImage.* 2010;50:873-882.
59. Shukla DK, Keehn B, Lincoln AJ, Müller R-A. White matter compromise of callosal and subcortical fiber tracts in children with autism spectrum disorder: a diffusion tensor imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49:1269-1278.
60. Paul LK, Corsello C, Kennedy DP, Adolphs R. Agenesis of the corpus callosum and autism: a comprehensive comparison. *Brain.* 2014;137:1813-1829.
61. Casanova MF, El-Baz A, Mott M, *et al.* Reduced gyral window and corpus callosum size in autism: possible macroscopic correlates of a minicolumnopathy. *J Autism Dev Disord.* 2009;39:751-764.
62. Belmonte MK, Allen G, Beckel-Mitchener A, Boulanger LM, Carper RA, Webb SJ. Autism and abnormal development of brain connectivity. *J Neurosci.* 2004;24:9228-9231.
63. Song S-K, Yoshino J, Le TQ, *et al.* Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *NeuroImage.* 2005;26:132-140.

5.3.1. Material suplementario

Supplement 1

Madrid Sample: Diagnostic Assessment

Board-certified child and adolescent psychiatrists with extensive experience in the field of autism spectrum disorders (ASD) conducted all diagnostic assessments. They conducted a developmental, medical, and psychiatric interview with the parents and a child observation. They administered the Spanish-language version of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children–Present and Lifetime Version (K-SADS-PL)¹ to rule out comorbid psychiatric disorders. In any doubtful case, a consensus agreement was sought with another of the evaluating child psychiatrists. If consensus was not reached, the ADOS-G (Autism Diagnostic Observation Schedule–Generic)² was administered by experienced ADOS research-trained child psychiatrists (9 instances), one of them an ADOS trainer herself (M.P.). The final diagnosis was based on best clinical judgment taking into account all the available information.^{2,3}

The K-SADS was also administered to typically developing controls in order to rule out any psychiatric condition. It was administered individually to parents and children in separate interviews by trained and experienced psychiatrists.

Replication Sample: Inclusion of the New York University (NYU) Langone Medical Center Sample

The NYU Langone Medical Center sample is part of the Autism Brain Imaging Data Exchange (ABIDE⁴) repository (http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/abide/). ABIDE is a grass-roots initiative providing previously collected magnetic resonance imaging (MRI) datasets and phenotypic information from individuals with ASD and age-matched typically developing controls to promote data sharing and discovery science in the broader scientific community. We selected this site within the ABIDE repository because it provided well-distributed data along the developmental continuum from late childhood to early adulthood.

All participants from the NYU Langone sample within the same age range as the Madrid sample were initially included in the replication dataset. Detailed information on

recruitment procedures, inclusion and exclusion criteria, and clinical and cognitive assessments for these participants is provided on the ABIDE website.⁴ Before starting, participants and their parents or legal guardians signed an informed consent document after receiving an explanation of the study procedures.

Replication Sample: MRI Acquisition and Participant Exclusion

All participants were scanned on the same 3T Siemens Allegra scanner. A T1-weighted 3D volumetric image with a voxel size of $1.3 \times 1.3 \times 1.0 \text{ mm}^3$ (TR = 2530 ms, TE = 3.25 ms, flip angle = 7°) was acquired. As stated on the ABIDE website, the ABIDE dataset is distributed without any quality control; therefore, intensive empirical inspection was performed for each participant. This led to the exclusion of 29 participants, listed in Table S3 along with the reason for their exclusion. In total, 39 children with ASD and 65 typically developing children were included in the replication sample that was used for analysis.

Replication Sample: Comparison of Excluded Participants and Remaining Participants

We compared the excluded participants with the remaining participants and found no differences in demographic or cognitive measures (Table S4). From the remaining sample (n=156), we selected all participants within the same age-range as the Madrid sample, resulting in a final sample of 104 participants (39 participants with ASD, 65 typically developing controls).

Madrid Sample: MRI Acquisition Parameters

Three MRI scans were acquired sequentially: A T1-weighted 3D volumetric image consisting of 175 contiguous sagittal slices, with a voxel size of $1 \times 0.94 \times 0.94 \text{ mm}^3$ (repetition time (TR) = 25 ms, echo time (TE) = 9.2 ms, flip angle = 30°), a T2-weighted turbo spin echo scan, voxels size $1 \times 1 \times 3 \text{ mm}^3$ (TR = 5809 ms, TE = 120 ms), and a diffusion tensor image (DTI) scan consisting of 60 axial slices with 15 directions, with a voxel size of $1.75 \times 1.75 \times 2 \text{ mm}^3$ (b0 = 800 ms, TR = 10927 ms, TE = 82 ms, flip angle = 90°). Both T1- and T2-weighted images were used for clinical neurodiagnostic evaluation

by an independent neuroradiologist. No participants showed clinically significant brain pathology.

Madrid and Replication Sample: Surface Area and Gyrification Index

Following the method by Su and colleagues,⁵ a 3D brain envelope was computed per lobe as follows: first, the cortical gyral parcellation of FreeSurfer's 'aparc+aseg' volumetric image was relabeled prefrontal, parietal, temporal and occipital, in accordance with the surface-based lobar parcellation. Second, the brain envelope was defined per hemisphere as the area of a smooth envelope that wrapped around the hemisphere but did not encroach into the sulci. In order to generate the envelope, a morphological isotropic closing of 6 mm was applied to the relabeled 'aparc+aseg' image to ensure smooth boundaries. Then, an unlabeled envelope was created using the marching cubes algorithm. Finally, the envelope was parcellated into lobes using the smoothed parcellated volumetric image and a nearest neighbor interpolation algorithm (Figure S1). This parcellation includes the insula but not the cingulate cortex, as this structure cannot be assigned to a single lobe. This also permitted quantification of the surface area (SA) of the brain envelope.^{6,7} The Matlab scripts used for generating the parcellated brain envelope can be found at:

ftp://disco.hggm.es/jjanssen/adoles_surfgmdevelop/scripts/.

Madrid-Sample: DTI Preprocessing and Data Quality Assessment

In order to detect and correct any artifacts introduced during collection of the DTI scan, a quality control protocol was implemented. First, artifacts related to intensity were detected by computing the normalized correlation between intensity in successive slices across the diffusion volume. Any diffusion volumes containing one or more artifacts were excluded. Next, eddy-current and head motion correction was performed using FSL (www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/) tools.⁸ Finally, machine-related (i.e., B0 field inhomogeneity) spatial distortions were corrected by warping each participant's T2-b0 image to the anatomical T2-weighted image of the same individual. This technique produces (a) a warp-field, which was applied to the participant's diffusion volumes and (b) a Jacobian map of the warp-field, which was multiplied with the participant's warped diffusion volumes in order to restore true image intensity after warping. To achieve high dimensional and robust warping, we computed large-deformation diffeomorphic mapping using the symmetric

normalization (SyN) technique implemented in the Advance Normalization Tools (ANTS) software package (<http://stnava.github.io/ANTs/>).⁹ This warp-field was applied to the anterior-posterior axis of the participant, i.e. the phase-encoding direction (y-coordinate), reducing the geometric distortion that was present along that axis, while preserving the signal in the other axes.

Data quality was quantified using four different measures (average translation, average rotation, percentage bad slices, and average drop-out score). These four motion measures capture global frame-to-frame motion as well as the frequency and severity of rapid slice-to-slice motion.¹⁰ We compared these measures between groups and found only minor differences that did not reach statistical significance (Table S5).

References

1. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:980-988.
2. Lord C, Petkova E, Hus V, et al. A multisite study of the clinical diagnosis of different autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(3):306-313.
3. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, State M. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(2):237-257.
4. Di Martino A, Yan C-G, Li Q, et al. The autism brain imaging data exchange: towards a large-scale evaluation of the intrinsic brain architecture in autism. *Mol Psychiatry*. 2013:1-9.
5. Su S, White T, Schmidt M, Kao C-Y, Sapiro G. Geometric computation of human gyrification indexes from magnetic resonance images. *Hum Brain Mapp*. 2013;34(5):1230-1244.
6. Alemán-Gómez Y, Janssen J, Schnack H, et al. The human cerebral cortex flattens during adolescence. *J Neurosci*. 2013;33(38):15004-15010.

7. Janssen J, Alemán-Gómez Y, Schnack H, et al. Cortical morphology of adolescents with bipolar disorder and with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2014;158(1-3):91-99.
8. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage.* 2004;23 Suppl 1:S208-S219.
9. Avants BB, Tustison NJ, Song G, Cook P a, Klein A, Gee JC. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *Neuroimage.* 2011;54(3):2033-2044.
10. Yendiki A, Koldewyn K, Kakunoori S, Kanwisher N, Fischl B. Spurious group differences due to head motion in a diffusion MRI study. *Neuroimage.* 2013;88C:79-90.

Table S1. Whole-Brain Characteristics of the Madrid Sample

	ASD (n = 30)	TDC (n = 29)	P
Whole-brain characteristics^a			
Cortical volume (cm³)	528.5 (58.9) [414.7-642.4]	534.6 (45.8) [441.7-639.1]	0.54
Cortical surface area (cm²)	2111.4 (214.6) [1636.0-2475.5]	2175.2 (179.3) [1854.1-2565.4]	0.70
Whole brain GI	2.7 (0.2) [2.4-3.1]	2.8 (0.1) [2.6-3.1]	0.21
Prefrontal GI	2.9 (0.3) [2.4-3.7]	3.0 (0.3) [2.5-3.9]	0.11
Parietal GI	3.3 (0.2) [2.9-3.6]	3.3 (0.1) [3.1-3.5]	0.68
Temporal GI	2.7 (0.3) [2.3-3.5]	2.8 (0.3) [2.3-3.6]	0.31
Occipital GI	2.1 (0.2) [1.9-2.5]	2.1 (0.1) [1.7-2.4]	0.51

Note: ASD = autism spectrum disorder; GI = gyrification index; TDC = typically developing children.

^aDifferences in whole-brain characteristics within the Madrid sample tested with Student's t-tests.

Table S2. Whole-Brain Characteristics of the Autism Brain Imaging Data Exchange

	ASD	TDC	
	(n = 39)	(n = 65)	<i>P</i>
Whole-brain characteristics^a			
Cortical volume (cm³)	565.3 (64.3) [433.4-712.9]	564 (54.6) [431.9-677.5]	0.91
Cortical surface area (cm²)	2156.3 (224.7) [1651.7-2659.1]	2175.2.9 (179.3) [1854.1-2565.4]	0.64
Whole-brain GI	2.8 (0.1) [2.6-3.0]	2.8 (0.1) [2.4-3.0]	0.99
Prefrontal GI	3.0 (0.1) [2.7-3.2]	3.0 (0.1) [2.6-3.2]	0.86
Parietal GI	3.6 (0.3) [3.1-4.1]	3.6 (0.3) [3.0-4.5]	0.98
Temporal GI	2.7 (0.2) [2.2-2.9]	2.6 (0.2) [2.0-3.1]	0.79
Occipital GI	1.8 (0.1) [1.6-2.0]	1.8 (0.1) [1.7-2.0]	0.68

(ABIDE)

Note: ASD = autism spectrum disorder; GI = gyrification index; TDC = typically developing children^aDifferences in whole-brain characteristics within the replication sample tested with Student's t-tests.

Table S3. Excluded Participants From the Autism Brain Imaging Data Exchange (ABIDE) Sample

ABIDE Code	Reason for Exclusion
0050967	severe loss of signal in posterior part of the brain
0050978	movement artifact in occipital part of the brain
0050979	artifact in anterior frontal part of the brain
0050982	artifact in the occipital part of the brain
0050984	severe loss of signal in posterior part of the brain
0050987	diffuse movement artifact
0050988	severe loss of signal in posterior part of the brain
0050989	artifact in inferior part of the brain
0050998	diffuse movement artifact
0051000	movement artifact in occipital lobe
0051003	diffuse movement artifact
0051016	foldover artifact
0051024	incomplete image acquisition
0051030	artifact in occipital lobe
0051033	diffuse movement artifact
0051034	artifact in occipital lobe
0051064	movement artifact in occipital lobe
0051070	diffuse artifact in medial part of the brain
0051079	severe loss of signal in posterior part of the brain
0051088	severe loss of signal in posterior part of the brain
0051091	diffuse movement artifact
0051099	artifact in posterior part of the brain
0050953	asymmetric lateral ventricles
0050955	incomplete image acquisition
0050960	severe loss of signal in posterior part of the brain
0050961	artifact in occipital part of the brain
0051042	incomplete image acquisition
0051050	severe loss of signal in posterior part of the brain

Table S4. Comparison of the Excluded (Based on the Quality of the T1-Weighted Scan) and Remaining Participants of the Replication Sample.

	Remaining Participants	Excluded	
	(n = 156)	(n = 29)	<i>P</i>
Age (yrs) mean (SD) [range]	15.5 (15.6) [7-32]	13.5 (8.3) [7-39]	0.12
Sex (males/females)	125/31	22/6	0.8
Hand preference (left/right)	13/138	5/23	0.15
Estimated IQ	111 (14.1) [78-148]	111 (19) [76-142]	0.89
Verbal IQ	110 (13.9) [73-143]	108 (18.2) [74-141]	0.49
Performance IQ	109 (14.7) [67-147]	111 (19.1) [72-149]	0.64

Note: SD = Standard Deviation.

Table S5. Between-Group Differences on the Four Measures of Diffusion Tensor Imaging Data Quality

	ASD	TDC	
	(n = 30)	(n = 29)	<i>P</i>
Average translation mean (SD)	0.9512 (0.3212)	1.0791 (0.4608)	0.22
Average rotation mean (SD)	0.0055 (0.0037)	0.0067 (0.0073)	0.43
Percentage bad slices mean (SD)	0	0.0790 (0.3878)	0.28
Average Dropout score mean (SD)	1	1.0065 (0.0307)	0.26

Note: ASD = autism spectrum disorder; SD = standard deviation; TDC = typically developing children.

Table S6. Demographic, Clinical, and Whole-Brain Characteristics of the Autism Brain Imaging Data Exchange (ABIDE) Replication Sample, Matched on Verbal IQ

	ASD (n = 39)	TDC (n = 56)	<i>P</i>
Age (yrs) mean (SD) [range]	12.0 (2.6) [9-18]	12.7 (3.0) [8-18]	0.26
Sex (males/females)	34/5	40/16	0.08
Estimated IQ	107 (15.8)	110 (13.8)	0.36
Verbal IQ	105 (15.4)	110 (12.9)	0.08
Performance IQ	108 (16.3)	107 (15.3)	0.77
Clinical characterization			
ADI-R Social	18.9 (5.2) [7-27]		
ADI-R Verbal	15.21 (4.2) [8-23]		
ADI-R RRB	5.9 (2.9) [0-12]		
ADI-R Onset	3.2 (1.2) [1-5]		
ADOS Total	10.9 (3.9) [5-22]		
ADOS Communication	3.4 (1.5) [1-8]		
ADOS Social	7.5 (2.8) [2-14]		
ADOS Stereotype Behavior	2.3 (1.3) [0-5]		
Medication - n (%)			
None	32 (82%)		
APS	-		
Non-APS	7 (18%)		
Whole-brain characteristics			
Cortical volume (cm³)	565.3 (64.3) [433.4-712.9]	560 (52.3) [458-668.7]	0.69
Cortical surface area (cm²)	2156.3 (224.7) [1651.7-2659.1]	2159.78 (170) [1855.1-2495.8]	0.95
Whole brain GI	2.8 (0.1) [2.6-3.0]	2.8 (0.1) [2.6-3.0]	0.98
Prefrontal GI	3.0 (0.1) [2.7-3.2]	3.0 (0.1) [2.7-3.2]	0.95
Parietal GI	3.6 (0.3) [3.1-4.1]	3.6 (0.3) [3.0-4.5]	0.88
Temporal GI	2.7 (0.2) [2.2-2.9]	2.7 (0.2) [2.3-3.1]	0.88
Occipital GI	1.8 (0.1) [1.6-2.0]	1.8 (0.1) [1.7-2.0]	0.77

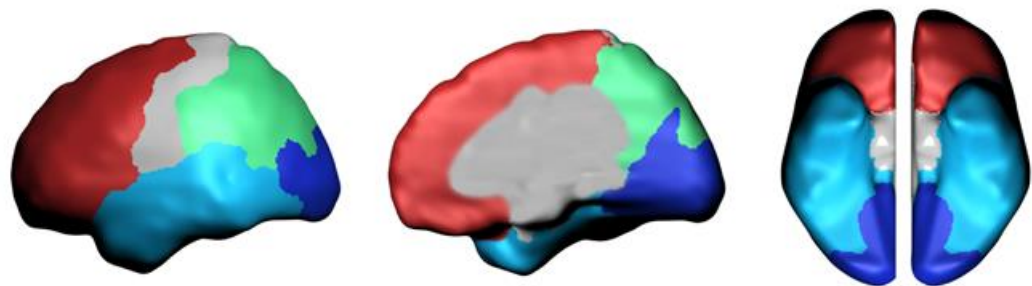
Note: ADI-R = Autism Diagnostic Interview – Revised; ADOS = Autism Diagnostic Observation Schedule; APS = antipsychotic medication; ASD = autism spectrum disorder; GI = gyrification index; SD = standard deviation; TDC = typically developing children.

PIAL



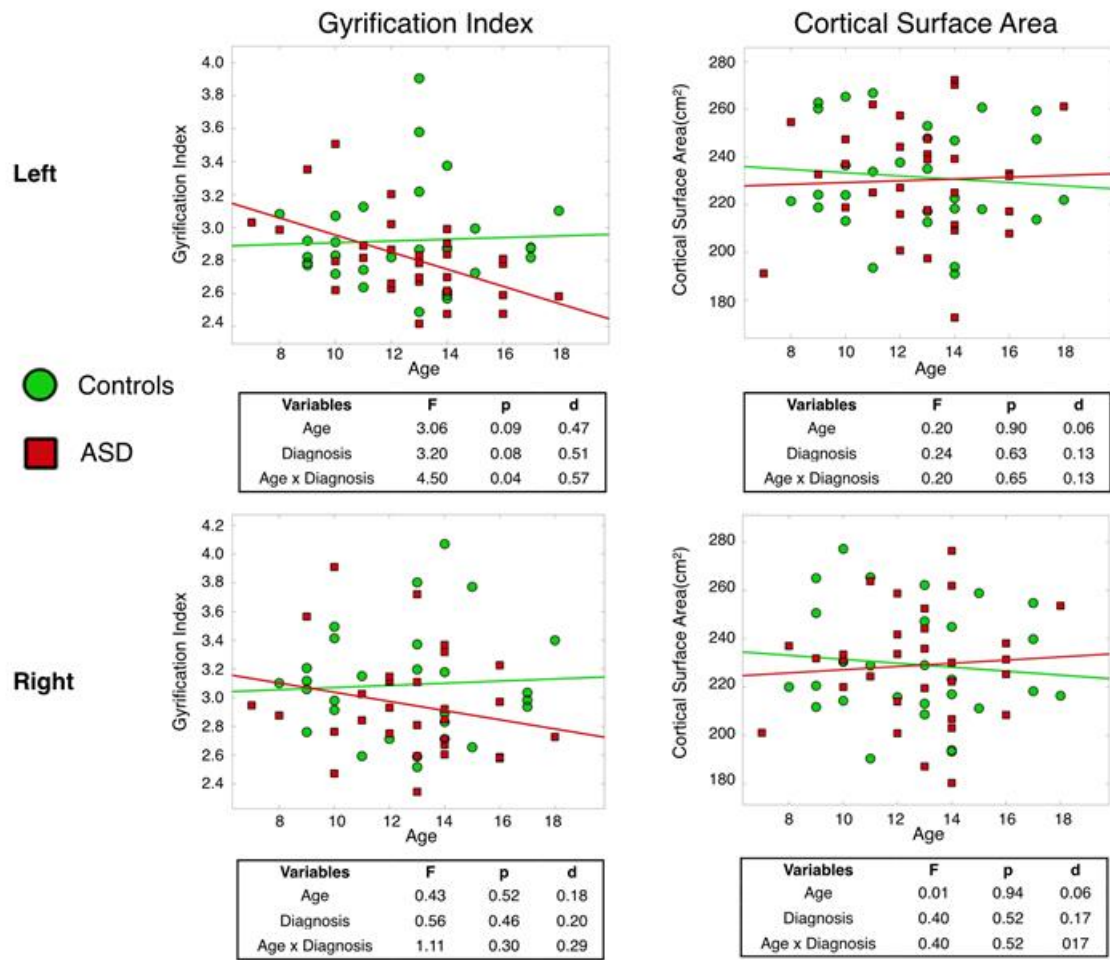
$$\text{Gyrification Index}_{\text{Lobe } i} = \frac{\text{Pial Surface Area}_{\text{Lobe } i}}{\text{Hull Surface Area}_{\text{Lobe } i}}$$

HULL



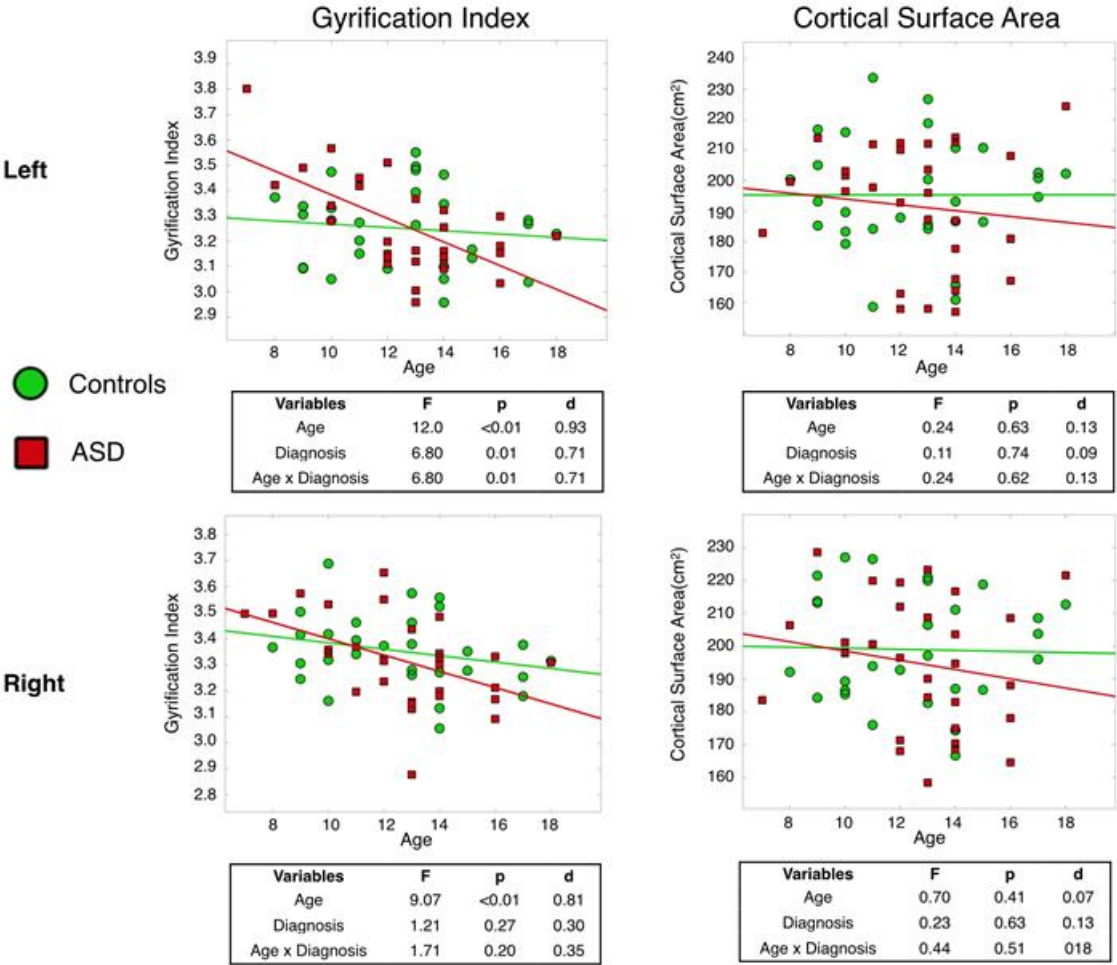
Supplementary Figure S1: 3D representations of the lateral, medial and ventral pial and hull segmentations

PREFRONTAL



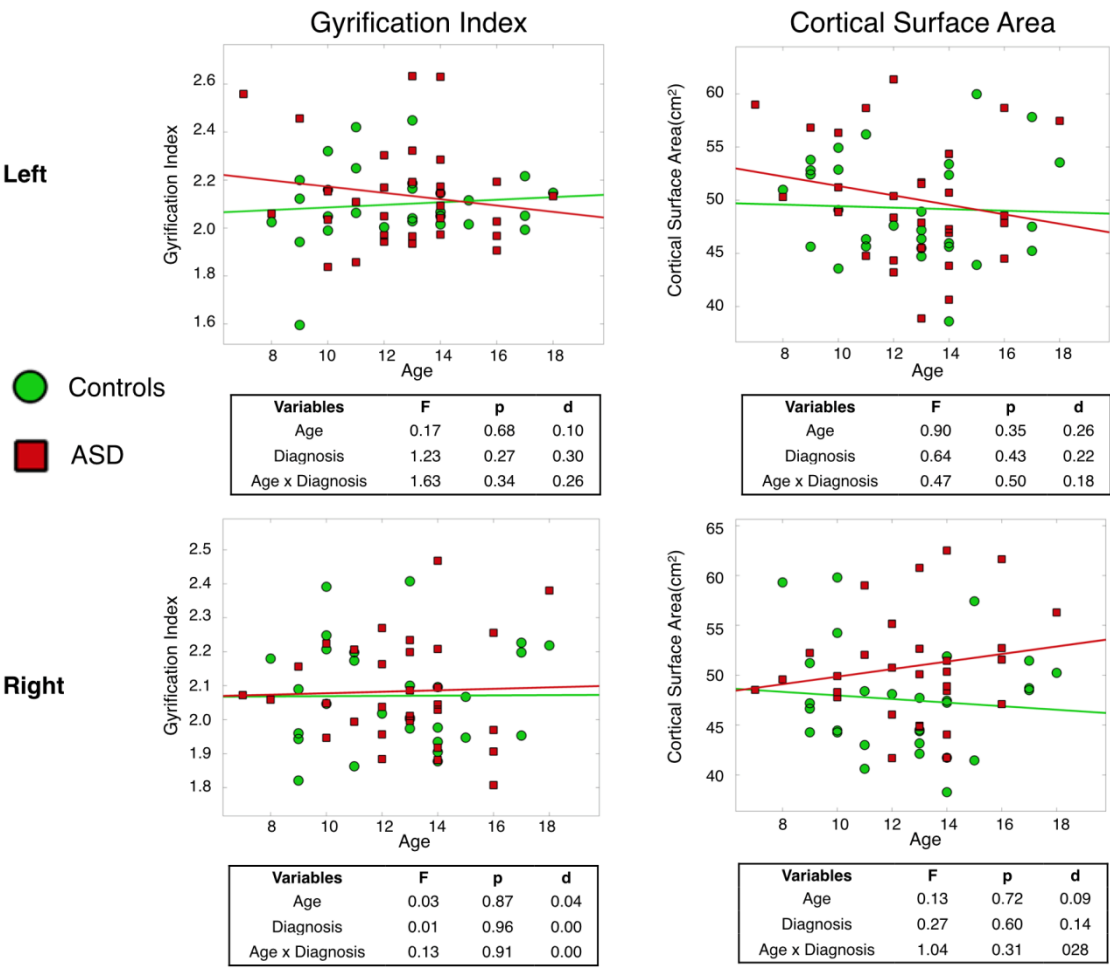
Supplementary Figure S2: Between-group differences in relative decrease in left prefrontal gyrification index. No differences were observed in right prefrontal gyrification index and bilateral prefrontal cortical surface area.

PARIETAL



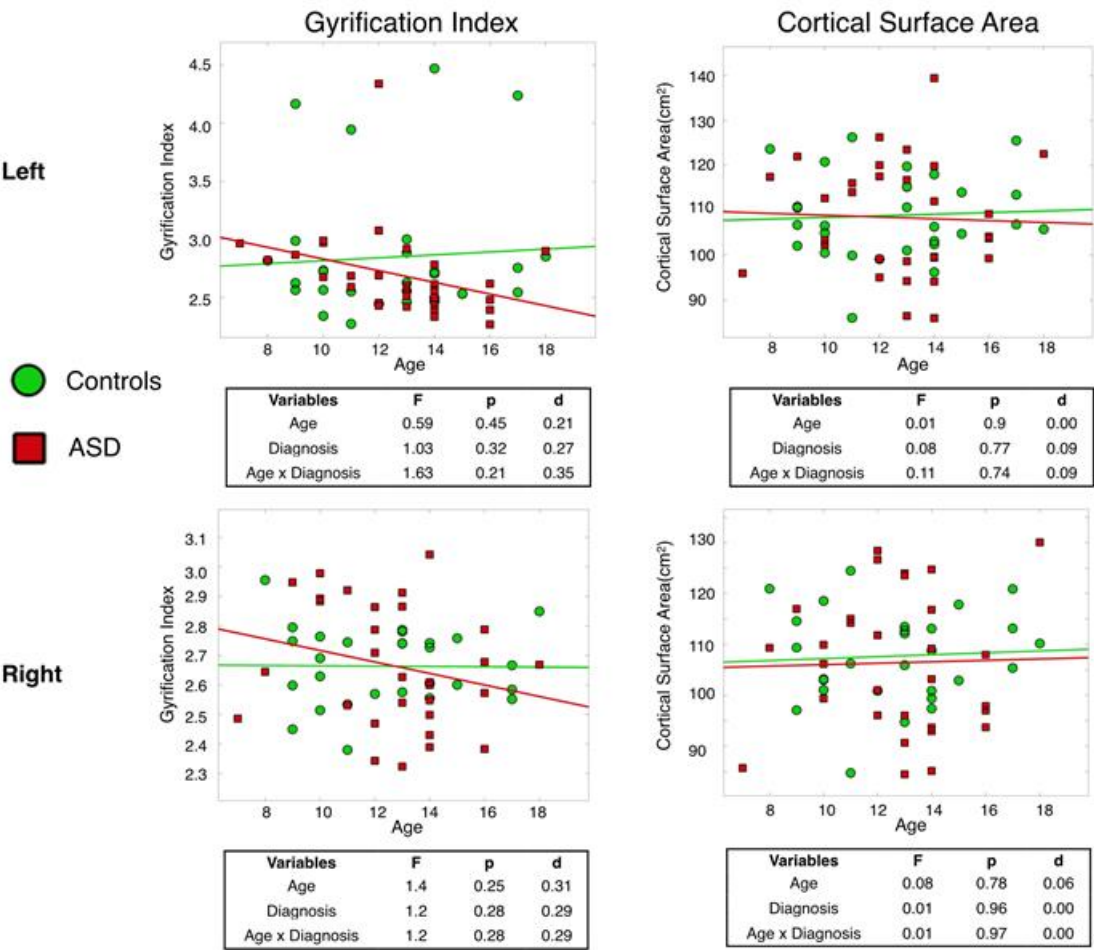
Supplementary Figure S3: Between-group differences in relative decrease in left parietal gyrification index. No differences were observed in right parietal gyrification index and bilateral parietal cortical surface area.

OCCIPITAL



Supplementary Figure S4: No between-group differences in gyrification index and cortical surface area in the occipital lobes.

TEMPORAL



Supplementary Figure S5: No between-group differences in gyrification index and cortical surface area in the temporal lobes.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

Los estudios que constituyen esta tesis doctoral suponen un avance en el conocimiento de la cognición no social (inteligencia y funciones ejecutivas) y neuroimagen de los Trastornos del Espectro Autista. Los principales hallazgos de estos estudios pueden resumirse en:

1. Los niños y adolescentes con diagnóstico de Síndrome de Asperger presentan un perfil atípico de inteligencia en las escalas de inteligencia de Wechsler, no siendo adecuado el uso de versiones abreviadas para su estimación.
2. El perfil cognitivo en funcionamiento ejecutivo de niños y adolescentes con TEA sin discapacidad intelectual se caracteriza por presentar i) dificultades a la hora de retener y manipular mentalmente información verbal, ii) demora en la latencia de respuesta, iii) problemas atencionales, iv) dificultades en la inhibición de respuestas automáticas prepotentes, y v) dificultades en la resolución de problemas (a pesar de tener un cociente intelectual situado en la media). El funcionamiento ejecutivo en adolescentes con Trastorno del Espectro Autista no correlaciona con su funcionamiento cognitivo general.
3. Los niños y adolescentes con Trastorno del Espectro Autista sin discapacidad intelectual presentan un patrón anómalo de girificación cerebral y conectividad de la sustancia blanca, relacionada con cambios en el desarrollo de la conectividad del fórceps menor.

Los niños y adolescentes con diagnóstico de Síndrome de Asperger presentan un perfil atípico de inteligencia en las escalas de inteligencia de Wechsler, no siendo adecuado el uso de versiones abreviadas para su estimación.

El primero de los hallazgos descritos resulta de un análisis pormenorizado de los perfiles de inteligencia de los pacientes con Síndrome de Asperger. Pese a la existencia de estudios en los que se ha encontrado una disarmonía entre los resultados verbal y manipulativo de las escalas Wechsler, con mejores resultados en CI verbal que en CI manipulativo en pacientes con Síndrome de Asperger (Klin et al., 1995b; Ozonoff, Rogers, et al., 1991), nuestros resultados no confirman estos datos. Nuestros resultados están

en la misma línea de otros estudios (Ehlers, Gillberg, Sandberg, Dahlgren, Hjelmsquist, Oden, 1997; Ghaziuddin & Mountain-Kimchi, 2004; Siegel et al., 1996; Szatmari et al., 1990). Cuando se analizan los resultados obtenidos por los diferentes estudios, parece que aquellos autores que sí que han encontrado una disarmonía entre CI verbal y manipulativo, podría ser consecuencia de un efecto indirecto del uso de criterios diagnósticos empleados para el Síndrome de Asperger en los que se incluía explícitamente la torpeza motriz (que correlaciona con una pobre percepción visoespacial). También es interesante señalar que en aquellos estudios en los que no se encontraba disarmonía entre los CIs, si que se observaban mayores diferencias (sin ser estadísticamente significativas) a favor de un CI verbal superior en aquellos en los que la muestra de estudio estaba constituida por niños y adolescentes, en cambio esto no se daba cuando la muestra que se estudiaba era de adultos con SA.

Los puntos fuertes de este estudio son i) tratarse de una muestra homogénea de niños y adolescentes con un diagnóstico de SA y sin comorbilidad psiquiátrica, ii) utilizar pacientes sin comorbilidad psiquiátrica para intentar encontrar los efectos directamente relacionados con la patología a estudio (Trastorno de Asperger), iii) haber utilizado uno de los instrumentos de evaluación de la inteligencia más validados en muchas muestras y edades diferentes, ocupando un lugar privilegiado y un referente dentro de la comunidad clínica y científica

Los diferentes estudios realizados en pacientes con Síndrome de Asperger han demostrado que los evaluación de los perfiles de inteligencia de esta población es más fiable cuando ésta se realiza teniendo en cuenta los valores de los índices proporcionados por las escalas Wechsler (*memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, comprensión verbal y organización perceptiva*), o de una forma mucho más exhaustiva mediante el análisis de los patrones que presentan cada uno de los subtests de la batería (Spek, Scholte, & van Berckelaer-Onnes, 2008), como el que ha sido realizado en el presente estudio.

Teniendo en cuenta las diferentes versiones (según edad de administración) de las escalas de inteligencia de Wechsler empleadas, encontramos que aquellos pacientes que habían sido evaluados con el WISC-R (hasta los 16 años) presentaban puntuaciones altas de acuerdo a los baremos proporcionados por la escala Wechsler en el subtest de *Información* (por encima de 13) y bajas en *Clave de Números* (por debajo de 7). Puntuaciones altas en *Información* están relacionadas con la habilidad para adquirir conocimientos sobre el mundo (memoria semántica), comúnmente preservada en gente con

autismo – especialmente cuando ésta es estudiada por medio de tareas de memoria implícita (Bowler, Mathews, & Gardiner, 1997; Renner, Klinger, & Klinger, 2000). Puntuaciones por debajo del rango normal en el subtest de *Clave de Números* implican alteraciones en la velocidad psicomotora y en la memoria visual a corto plazo (Bogte et al., 2008; Seisdedos et al., 1999a, 1999b). Por otro lado, cuando los pacientes han sido evaluados con las batería WAIS-III (a partir de los 16 años) encontramos puntuaciones por debajo del rango normal (de acuerdo a los baremos proporcionados por la escala) en cinco subtests verbales (*Semejanzas*, *Vocabulario*, *Comprensión* y *Dígitos*), y en dos subtests manipulativos (*Cubos* y *Clave de Números*). Estos datos son contradictorios con estudios previos en los que encontraron una mejor ejecución en tareas verbales en pacientes con SA (Ehlers et al., 1997; Klin et al., 1995a; Ozonoff et al., 1991). A diferencia de estudios previos, los resultados encontrados en nuestra muestra son indicativos de un déficit en tareas verbales en pacientes con SA. No obstante, teniendo en cuenta el reducido número de pacientes que pudimos incluir en estos análisis por disponer de la evaluación de la inteligencia con la escala WAIS-III (a partir de 16 años), sería necesario realizar este mismo estudio con una muestra compuesta por mayor número de pacientes que contaran con una evaluación de la inteligencia con la escala WAIS-III. A pesar de ello, cabe señalar que independientemente del tamaño reducido de la muestra se encontraron puntuaciones bajas en aquellos subtests que miden la memoria de trabajo (*Dígitos* y *Aritmética*). El subtest de *Dígitos* mide la capacidad de memoria de trabajo (Seisdedos et al., 1999a) la cual puede ser definida como “un sistema de capacidad limitada que permite manipular la información, lo que hace posible el cumplimiento de otras actividades cognitivas como el razonamiento, la comprensión y la solución de problema” (Russel, 1997). Las personas con autismo y SA tienden a almacenar detalles de la información que reciben, en lugar de emplear estrategias que le permitan integrar la información para una adecuada codificación y almacenaje de la información para su posterior recuperación. Esto les lleva a menudo a cometer errores en tareas que requieren de una integración de toda la información procesada, puesto que únicamente se fijan en el detalle (Minshew, Goldstein, Muenz, & Payton, 1992). Las puntuaciones bajas en *Dígitos* encontradas en pacientes con SA reflejan de igual modo problemas en la capacidad para aplicar estrategias de retención de la información.

Cuando se compararon los perfiles obtenidos con el WAIS-III y el WISC-R se encontró que éstos presentaban una distribución muy similar, aunque a aquellos pacientes a

los que se les había aplicado el WAIS-III obtuvieron un mayor número de puntuaciones por debajo del rango normal. Una posible explicación de estos resultados puede ser que en la adolescencia existe una mayor demanda social que puede afectar a la ejecución en tareas de cognición en pacientes con SA, en ese proceso del desarrollo.

Con respecto al segundo hallazgo del primer estudio, que las escalas abreviadas de inteligencia no sirven para evaluar de forma fiable la inteligencia en personas con Síndrome de Asperger; las escalas de inteligencia de Wechsler son entendidas como baterías que proporcionan una medición del funcionamiento cognitivo general así como un componente común de las evaluaciones neuropsicológicas más completas. Son escalas largas de administrar, que dan una información bastante completa de las habilidades cognitivas globales de las personas, y perciben bien el rendimiento académico cuando se utilizan en niños y adolescentes, que es para lo que originalmente fueron creadas. Existen numerosas situaciones clínicas, sin embargo, en las que la administración completa de estas baterías se hace imposible por diferentes razones, entre las que se incluyen las limitaciones de tiempo y complicaciones específicas relacionadas con la patología de algunos pacientes; por ello, el uso de métodos válidos, fiables, y una rápida evaluación de la inteligencia sería beneficioso en estas circunstancias. En nuestro estudio, comparamos la fiabilidad de cinco versiones abreviadas de la escala de Wechsler frente a la escala total. Nuestros resultados indican que la diada constituida por *Información* y *Cubos* es la única de las cinco estudiadas que cumple los tres criterios (Resnick & Entin, 1971) que confirman la validez de las formas abreviadas del CI, en la muestra de pacientes estudiados con SA. Del resto de diadas estudiadas, 3 de ellas (*Información* y *Clave de Números*, *Aritmética* y *Figuras Incompletas*, *Vocabulario* y *Cubos*), cumplen únicamente dos criterios, mientras que una de las diadas (*Información* y *Figuras Incompletas*) cumple únicamente el tercer criterio (ver artículo 1).

Estos resultados están de acuerdo con estudios previos que indican que las formas breves de diadas son apropiadas como “estimaciones burdas del CI”, por lo tanto puede ser bueno para fines de selección en diferentes situaciones clínicas (Spreend & Strauss, 1998). Sin embargo, se debe tener especial cuidado cuando usamos las formas abreviadas diádicas en pacientes con SA, y quizás en otros trastornos, que convendría estudiar, ya que las versiones abreviadas solo están estudiadas en algunas poblaciones y probablemente, como hemos visto en este estudio, no se puede generalizar su validez. Como sugiere Silverstein (1990), en el autismo el uso de las formas breves para estimar la inteligencia pueden ser

empleadas en estudios de investigación o para hacer un screening preliminar de los casos, pero no para tomar una decisión importante, como por ejemplo la ubicación educativa. Tampoco deberían utilizarse cuando se estudian aspectos de la enfermedad que correlacionen con el nivel intelectual, ya que la única diada que cumple los criterios propuestos por Resnick y Entin (1971) es la constituida por los subtest *información* y *cubos* y aun así debe emplearse con cautela, y sólo en aquellas circunstancias en las que no sea viable la aplicación de la escala completa.

La evaluación de la inteligencia en personas con TEA es importante, como recoge el DSM-5, como un *especificador clínico*, por su valor pronóstico, y por la importancia para diseñar tratamientos adecuados, apuntalando los mismos sobre aspectos intelectuales no dañados. Es importante también para la ubicación escolar de los niños y adolescentes.

El perfil cognitivo en funcionamiento ejecutivo de niños y adolescentes con TEA sin discapacidad intelectual se caracteriza por presentar i) dificultades a la hora de retener y manipular mentalmente información verbal, ii) demora en la latencia de respuesta, iii) problemas atencionales, iv) dificultades en la inhibición de respuestas automáticas prepotentes, y v) dificultades en la resolución de problemas (a pesar de tener un cociente intelectual situado en la media). El funcionamiento ejecutivo en adolescentes con Trastorno del Espectro Autista no correlaciona con su funcionamiento cognitivo general.

El diseño de nuestro estudio (ver publicación número 2) de perfil cognitivo en funcionamiento ejecutivo en niños y adolescentes con TEA, está en consonancia con la necesidad de realizar una evaluación exhaustiva de las funciones cognitivas, haciéndose necesaria junto a ésta, una evaluación completa del rendimiento cognitivo en funcionamiento ejecutivo en estos pacientes. En este estudio queríamos comprobar si, en nuestra población, el estudio de la inteligencia general y de las funciones ejecutivas eran intercambiables y era suficiente con uno de ellos para valorar el funcionamiento cognitivo. La edad de nuestra muestra hacía especialmente relevante la pregunta, pues se trata de niños y adolescentes en edad escolar, edad en la que las funciones cognitivas pueden ser particularmente importantes para el desarrollo y progresión personales.

Nuestros resultados apoyan la existencia de un bajo rendimiento cognitivo en funciones ejecutivas en niños y adolescentes con TEA a pesar de haber estudiado una muestra con un CI total dentro del rango normal. Un análisis pormenorizado de cada uno de los dominios de función ejecutiva estudiados pone de manifiesto déficits en atención, memoria de trabajo, flexibilidad mental, control inhibitorio y solución de problemas.

En primer lugar, en el *dominio de atención*, nuestros resultados sugieren dificultades en atención sostenida y atención selectiva, así como latencias de respuestas mayores en el caso de los pacientes con TEA sin discapacidad intelectual. Problemas similares se han encontrado en la literatura (Hill & Bird, 2006; Kaland et al., 2008; McGonigle-Chalmers et al., 2008; Xiao et al., 2012). Kilincaslan et al., en un estudio que realizó en 2010, no encontró diferencias estadísticamente significativas en tareas de atención sostenida cuando comparó pacientes con TEA con controles sanos, en cambio sí que existieron diferencias cuando los pacientes con TEA presentaban comorbilidad psiquiátrica con TDAH. Es importante señalar, que aunque ninguno de los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaban comorbilidad psiquiátrica con TDAH, probablemente presentaban síntomas de déficit de atención evaluados clínicamente (con la entrevista diagnóstica K-SADS), pero no cumplían criterios para diagnóstico de TDAH, como así ha demostrado un estudio previo realizado con la misma muestra (Caamaño et al., 2013). Estos resultados hacen importante tener en cuenta que los pacientes con TEA pese a no presentar comorbilidad psiquiátrica con TDAH, sí pueden presentar problemas atencionales subumbriles que puede comprometer el rendimiento académico, lo que debería tenerse en cuenta para la creación de programas de intervención.

En segundo lugar, se encontraron *problemas de inhibición* de respuestas automáticas en los pacientes con TEA, resultados en la línea con lo encontrado en la literatura previamente publicada (Corbett et al., 2009; Geurts et al., 2004; Katagiri et al., 2013; Kilincaslan et al., 2010; McLean et al., 2014; Narzisi et al., 2013; Sanderson & Allen, 2013; Xiao et al., 2012). Estos déficits ponen de manifiesto que las personas con TEA presentan dificultades para inhibir respuestas prepotentes, precisando de más tiempo para el procesamiento de información así como para la realización de tareas. Estos resultados se encuentran en la línea de estudios previos con pacientes con TEA, que han demostrado que estos presentan lentitud en la velocidad de procesamiento y que estos están presentes a lo largo de su vida (Mayes & Calhoun, 2003, 2008; Oliveras-Rentas, Kenworthy, Roberson, Martin, & Wallace, 2012; Spek, Schatorje, Scholte, & van

Berckelaer-Onnes, 2009; Wechsler, 2003). Algunos estudios han demostrado que las alteraciones en la velocidad de procesamiento, están asociadas con problemas graves de comunicación en niños con autismo de alto funcionamiento (Oliveras-Rentas et al., 2012) siendo predictores del rendimiento académico en matemáticas y lecto-escritura (Assouline, Foley Nicpon, & Dockery, 2012).

Problemas en *flexibilidad mental* como los encontrados en este estudio son consistente con la mayor parte de la literatura previa (Ambery et al., 2006; Corbett et al., 2009; Kilincaslan et al., 2010; McLean et al., 2014; Narzisi et al., 2013; Yasuda et al., 2014), con algunas excepciones. Estudios que han utilizado versiones informatizadas (Kaland et al., 2008), o estudios que han empleado tareas muy sencillas para la evaluación de la flexibilidad mental en pacientes con TEA (Bogte et al., 2008) no han encontrado diferencias. En línea con el resultado de Kaland et al., (2008) ha habido estudios que han demostrado un mejor rendimiento de estos pacientes cuando la tarea se aplica en su versión informatizada (Ozonoff S, 1995; Sachse et al., 2013). Una pobre flexibilidad mental se manifiesta con comportamientos perseverativos y estereotipados así como dificultades en la regulación y modulación de acciones motoras (E. L. Hill, 2004).

Aunque las correlaciones entre el comportamiento repetitivo, insistencia en la igualdad, y la perseveración cognitiva no se han establecido claramente; la insistencia en la igualdad es una característica que se ha incluido dentro de los síntomas centrales del autismo por algunos de los autores más preeminentes (Happe & Frith, 1996; Kanner, 1968; Wing & Gould, 1979). De hecho, en el recientemente publicado DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) el cumplimiento del criterio B que hace alusión a la insistencia en la igualdad, junto con otros comportamientos repetitivos o estereotipados y/o anomalías sensoriales, se convierte en obligatorio para establecer un diagnóstico de TEA.

El hecho de que en este estudio hayamos utilizado los criterios de Gillberg (además de los criterios DSM-IV) para la inclusión de los pacientes con Trastorno de Asperger puede también condicionar algunos resultados, como el relativo a la flexibilidad cognitiva. Los criterios de Gillberg son más parecidos a la descripción original de Hans Asperger, que a las definiciones derivadas del concepto autismo, incluyendo pacientes clínicamente algo diferentes de los pacientes con TEA de alto funcionamiento diagnosticados con el DSM-IV. Específicamente, siguiendo los criterios Gillberg se incluyen pacientes que siempre tienen algún tipo de interés restringido absorbente, y algún tipo de imposición de rutina, a uno mismo o a otros.

Con respecto a los déficits en *memoria de trabajo verbal* encontrados en este estudio, van en la línea de estudios anteriores, señalando que los pacientes con TEA presentan dificultades a la hora de retener y manipular mentalmente información tanto verbal como visual (Andersen et al., 2013; Corbett et al., 2009; H. Geurts et al., 2004; McLean et al., 2014; Narzisi et al., 2013; Russo et al., 2007; Sachse et al., 2013). Sin embargo, otros autores han encontrado resultados contradictorios. Por ejemplo, Cui et al (2010) midieron y compararon la memoria de trabajo verbal y visual y encontraron que los niños con TEA presentaban un mejor rendimiento en tareas de memoria de trabajo verbal y peor rendimiento en tareas de memoria de trabajo visual, sugiriendo un posible desbalance en la memoria de trabajo durante el desarrollo de los niños con TEA. Teniendo en cuenta estos resultados y el modelo de Baddeley (1992) de memoria de trabajo, nuestros resultados no nos permiten dilucidar si los niños y adolescentes con TEA presentan un problema en el componente ejecutivo central de la memoria de trabajo, que a su vez afectaría al proceso fonológico y visoespacial, o si estas alteraciones son independientes.

Finalmente, las personas con TEA de nuestra muestra presentan dificultades en el dominio de *resolución de problemas*. De acuerdo con estos resultados, Troyb et al., (2014) encontraron que pacientes con AAF eran menos eficaces en tareas de planificación y resolución de problemas. Algunos autores explican esta alteración como consecuencia de un déficit de procesamiento global en el autismo (Kuschner, Bodner, & Minshew, 2009; Mottron, Belleville, & Menard, 1999; Mottron, Peretz, & Menard, 2000).

Estos resultados, por tanto, muestran que los niños y adolescentes con TEA sin discapacidad intelectual presentan problemas importantes de disfunción ejecutiva. Sin embargo, estas alteraciones observadas no correlacionan con el CI en nuestra muestra de niños y adolescentes con TEA. La posible relación entre funciones ejecutivas y CI en pacientes con TEA ha sido debatida por numerosos autores (Faja & Dawson, 2014; Liss et al., 2001; Narzisi et al., 2013; Van Eylen, Boets, Steyaert, Wagemans, & Noens, 2015). En el primer estudio de esta tesis doctoral, tanto los niños como los adolescentes, presentaban perfiles de inteligencia con distribuciones similares entre ellos, indistintamente de la escala Weschler utilizada (dependiendo de la edad) (Merchan-Naranjo et al., 2012), aunque cabe señalar que los pacientes con TEA a los que se les aplicó la escala WAIS-III, obtenían un mayor número de subtests cuyas puntuaciones se encontraban por debajo del rango normal, como ya se ha indicado previamente. En este estudio de funcionamiento ejecutivo únicamente se encontró una correlación positiva del CI con el dominio memoria de trabajo,

no obstante, este resultado debe ser interpretado con cautela, ya que el dominio memoria de trabajo que calculamos está constituido por dos subtest incluidos en el cálculo del CI (dígitos inversos y letras y números del WAIS-III), que a su vez constituyen parte del índice de memoria de trabajo proporcionado por las escalas Wechsler de memoria de trabajo, que podría explicar la correlación encontrada. Estos resultados indican que sería necesario estudiar esta posible relación con otras tareas de memoria de trabajo con el fin de confirmar o refutar los resultados encontrados en nuestro estudio.

Las dificultades en funcionamiento ejecutivo encontradas en los pacientes con TEA se mantienen estadísticamente significativas, incluso cuando se realizan los análisis controlando por CI. En la misma línea que nuestros resultados, en una muestra de pacientes con TEA, en la que compararon los pacientes con un grupo control no pareado en CI, Narzisi et al., (2013) encontraron que los déficits en funcionamiento ejecutivo continuaban siendo significativos incluso cuando se controlaba el efecto del CI verbal y las habilidades lingüísticas, a favor de una disfunción ejecutiva en el grupo de TEA-SDI. La batería neuropsicológica empleada en el estudio de Narzisi en los pacientes con TEA fue la batería NEPSY-II (Urgesi, Campanella, & Fabbro, 2011). Aunque nosotros empleamos una batería neuropsicológica diferente para la medición de la función ejecutiva en estos pacientes, nuestros resultados son similares en todos los dominios incluso cuando los grupos comparados están bien pareados en CI como es el caso de nuestro estudio.

En este estudio no se encontró ninguna relación entre las variables clínicas evaluadas (funcionamiento adaptativo y gravedad de los síntomas) y el rendimiento en funcionamiento ejecutivo en el grupo con TEA. Sin embargo, cabe señalar que estas medidas clínicas no son útiles para la valoración del rendimiento académico o vocacional, aspectos muy importantes para un pronóstico a largo plazo. Desde una perspectiva clínica sería interesante explorar si existe correlación entre el rendimiento cognitivo proporcionado por los tests de funciones ejecutivas y aquellos cuestionarios que proporcionan información sobre su funcionamiento ejecutivo en la vida diaria, a través de cuestionarios cumplimentados por padres y profesores, empleando entre otros instrumentos el Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) (Gioia, Isquith, Retzlaff, & Espy, 2002).

Teniendo en cuenta que el TEA suele diagnosticarse durante el desarrollo de la niñez, es importante tener en cuenta los cambios que se dan en el rendimiento de funciones ejecutivas a lo largo del crecimiento, aspecto que debería tenerse en cuenta no solo en el

estudio de estas funciones, sino especialmente de cara a los planes de tratamiento (McLean et al., 2014; Narzisi et al., 2013; Rosenthal et al., 2013; Van den Bergh, Scheeren, Begeer, Koot, & Geurts, 2014). En esta línea, hay estudios que han encontrado diferencias relacionadas con la edad en memoria de trabajo e iniciación (Rosenthal et al., 2013), inhibición, planificación y flexibilidad (Van den Bergh et al., 2014) en niños y adolescentes con TEA, resultados obtenidos a partir de los cuestionarios cumplimentados por los padres.

Una recomendación derivada de los resultados de este estudio es la realización de una evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas como parte de la evaluación completa de los pacientes con TEA, cuyo propósito sea el diseño de intervenciones, teniendo en cuenta que la medición del cociente intelectual general en estos pacientes no es suficiente para poder disponer de una idea completa de sus habilidades en cognición no social.

El recientemente publicado, manual de criterios diagnósticos DSM-5, incluye especificadores clínicos para el diagnóstico de TEA, proporcionando una imagen más completa del perfil clínico de estos pacientes que la sola descripción sintomática, lo cual es particularmente relevante para orientar las intervenciones clínicas. Podríamos argumentar con nuestros resultados que la evaluación de las funciones ejecutivas debería formar parte de una evaluación completa con fines terapéuticos; a la luz de nuestros resultados, teniendo únicamente en cuenta el funcionamiento cognitivo general a partir de la evaluación del CI podríamos sobre estimar la capacidad cognitiva de los pacientes con TEA. La evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas en estos pacientes debería incluir la evaluación de los dominios cognitivos de atención, memoria de trabajo (verbal, visual y espacial), control inhibitorio, flexibilidad mental, planificación y resolución de problemas, así como cuestionarios que proporcionen información acerca del funcionamiento en las actividades de la vida diaria que requieren de habilidades ejecutivas. Con el fin de asegurarnos que las habilidades de procesamiento globales de estos pacientes no interfieren en la ejecución de las tareas de funcionamiento ejecutivo, deben seleccionarse las tareas teniendo en cuenta en primer lugar, el nivel de habilidades cognitivas que presenta el paciente a evaluar, en segundo lugar el soporte con el que se realiza la tarea (de mesa o informatizado), ya que algunos estudios han demostrado un mejor rendimiento de estos pacientes en tareas que se realizan con soporte informático (Ozonoff S, 1995; Sachse et al., 2013), y finalmente que los déficits de estos pacientes están especialmente relacionados

con el incremento de la dificultad de la tarea cognitiva (Ozonoff & Strayer, 2001 ; Rinehart, Bradshaw, Brereton, & Tongue, 2002; Russell, Jarrold, & Henry, 1996; Van Eylen et al., 2015; Williams et al., 2005). Especialmente interesante este último punto, puesto que podría explicar mejor las dificultades con las que se encuentran las personas con TEA a la hora de desenvolverse en la vida cotidiana (Hughes et al., 1994) frente a las dificultades que tiene en la vida académica, algunas veces no tan marcadas.

A estas recomendaciones sugeridas como consecuencia de los hallazgos encontrados en los estudios de inteligencia y funciones ejecutivas en TEA, y con el fin de obtener una visión más amplia y multidisciplinar de estos trastornos, se decidió profundizar en el conocimiento de los posibles cambios neuroanatómicos característicos de los TEA a nivel microestructural y a nivel macroestructural de la sustancia blanca y de la sustancia gris cortical respectivamente.

Los niños y adolescentes con Trastorno del Espectro Autista sin discapacidad intelectual presentan un patrón anómalo de girificación cerebral y conectividad de la sustancia blanca, relacionada con cambios en el desarrollo de la conectividad del fórceps menor.

Los resultados del estudio de neuroimagen muestran diferencias en el índice de girificación relacionadas con la edad en el córtex prefrontal izquierdo y en el córtex parietal, no obstante no se encontraron diferencias en el área de la superficie cortical en el rango de edad estudiado. Estos mismos resultados se replicaron en una amplia muestra independiente pareada en edad y CI que incluía personas con TEA de alto funcionamiento, procedentes de la iniciativa ABIDE (Di Martino et al., 2014).

Las diferencias encontradas en la relación edad e índice de girificación en el lóbulo prefrontal izquierdo y el lóbulo parietal, podrían ser el resultado de una maduración cortical anómala durante la infancia y adolescencia en el grupo de pacientes con TEA. Se ha sugerido que en personas con un desarrollo neurotípico, los picos de girificación se producen durante o incluso antes de la primera infancia (Li et al., 2014; Raznahan et al., 2011), seguido de un descenso en la adolescencia y edad adulta (Klein et al., 2014; White, Su, Schmidt, Kao, & Sapiro, 2010). Nuestros resultados muestran que este desarrollo relativamente disminuido en girificación, comparado con niños con desarrollo neurotípico,

podría ser más pronunciado en personas con TEA, y esto podría ir en la línea de una posible disminución progresiva del volumen cerebral sugerido en la literatura en TEA (Courchesne, Campbell, et al., 2011).

Estos resultados encontrados de una menor girificación de la corteza cerebral en niños y adolescentes con TEA, se contraponen a recientes hallazgos en estudios con similares rangos de edad (Libero, DeRamus, Deshpande, & Kana, 2014; Schaer et al., 2013; Wallace et al., 2013). Esto podría explicarse como consecuencia de las diferentes metodologías empleadas así como a las características de los grupos que podrían estar contribuyendo a la inconsistencia de los resultados. No obstante, el patrón anómalo de girificación encontrado en el lóbulo prefrontal izquierdo y en el lóbulo parietal ha sido observado tanto en niños y adolescentes con bajo y con alto funcionamiento con TEA, indicando que a nivel regional, la girificación se encontraría afectada independientemente de los niveles de inteligencia (medido en CI) en las personas con TEA. Y estos resultados han sido replicados con la muestra procedente del repositorio ABIDE.

Es interesante señalar que no se ha encontrado relación entre grupos y edad en el área de la superficie cortical. Teniendo en cuenta la fuerte relación entre superficie y volumen cortical (Toro et al., 2008), esto podría implicar, que la complejidad morfológica más que el tamaño cerebral, es definitorio en la patofisiología de los TEA. Esta idea se ajusta con hallazgos recientes que han encontrado diferencias en la complejidad morfológica del córtex en TEA, no encontrándose por el contrario diferencias en la superficie cortical (Ecker et al., 2013; Wallace et al., 2013).

Con respecto al estudio de la conectividad del fórceps menor, el estudio ha encontrado diferencias estadísticamente significativas en la relación edad y conectividad del fórceps menor. En contra de los datos inconsistentes acerca de una reducción en la girificación en los TEA, existe bastante consenso acerca de una reducción en la conectividad interhemisférica en estos pacientes, especialmente un descenso en la conectividad del Fm (tracto que conecta la parte media y lateral del córtex prefrontal) (Hoppenbrouwers et al., 2014; Travers et al., 2012). Aunque la AF típicamente aumenta a lo largo del desarrollo (Dennis et al., 2013; Hagmann et al., 2010), sobre todo con picos en la edad adulta (Lebel et al., 2012), el presente estudio demuestra, en línea con estudios previos, que el Fm no presenta este desarrollo relacionado con la edad en niños y adolescentes con TEA (Cheng et al., 2010; Lee et al., 2007; Shukla et al., 2010). A nivel comportamental, estudios han demostrado que una reducción en la conectividad del Fm,

está relacionada con comportamientos restrictivos y estereotipados (Schaer et al., 2013; Thomas et al., 2011). La relevancia de la alteración en el Fm (frontal-CC) en TEA es además avalada por hallazgos en personas con agenesia del cuerpo calloso. Estas personas se caracterizan desde el nacimiento por una ausencia parcial o total del cuerpo calloso y experimentan síntomas similares a los del autismo como son los déficits en la interacción social y la comunicación (Paul, Corsello, Kennedy, & Adolphs, 2014).

Estos resultados obtenidos de una reducción en el índice de girificación y en la conectividad, sugieren alteraciones en dos importantes aspectos morfométricos cerebrales, que parecen estar negativamente relacionados con el TEA.

Finalmente nuestros resultados encuentran una relación negativa entre la girificación del córtex prefrontal izquierdo y la conectividad del fórceps menor, independiente de la edad, sugiriendo una relación estable entre girificación prefrontal y DR del Fm a través de la infancia y la adolescencia en los TEA. Esta relación reflejaría un proceso atípico del neurodesarrollo que se inicia antes de la infancia. De forma especulativa, a edades tempranas la girificación del lóbulo prefrontal izquierdo y parietal podría incluso estar incrementada en TEA. Una relación de este tipo podría ser la hipótesis que aprueba la presencia de mayor número de conexiones de sustancia blanca intracorticales de corto alcance (Ecker et al., 2013; Van Essen, 1997). Un incremento en la girificación del córtex prefrontal izquierdo y parietal durante el desarrollo temprano del cerebro podría reflejar un sobre-crecimiento local de las fibras cortas de conexión, a expensas de un descenso en la fibras de asociación largas (Fm) (Casanova et al., 2009; Ecker et al., 2013; Schaer et al., 2013). Estos resultados van en la línea con el actual entendimiento de los TEA como un “Síndrome de desconexión” (Belmonte et al., 2004), en el que las conexiones, especialmente aquellas situadas en la corteza prefrontal, se encuentran comprometidas (Hoppenbrouwers et al., 2014). Cuando comparamos los resultados de la tractografía y TBSS, las diferencias entre grupos en AF parecen estar impulsadas principalmente por diferencias en la DR. Un cambio en DR, independiente de la DA, podría estar sugiriendo pérdida de mielina, o pérdida de axones en el Fm (Song et al., 2005).

Los estudios que conforman esta tesis doctoral presentan algunas limitaciones metodológicas que han de ser tenidas en cuenta. A continuación se indican las limitaciones comunes a los tres estudios (para una explicación exhaustiva de las limitaciones específicas de cada uno de los trabajos ir al apartado de publicaciones). En primer lugar, una de las

limitaciones que comparten los tres estudios es la relativa al tamaño muestral. En el caso del primer estudio, como consecuencia del reducido tamaño muestral se hizo necesario unificar los resultados obtenidos por dos versiones diferentes (niños y adultos) de las escalas de inteligencia de Wechsler para maximizar el tamaño de la muestra, no obstante cabe señalar que ambas escalas cuentan prácticamente con la misma estructura y se basan en la misma concepción de la inteligencia. No obstante, pese a disponer de un tamaño muestral reducido, a día de hoy desde nuestro conocimiento, es el primer estudio que mide la utilidad de cinco diadas para estimar el CI total en una muestra de niños y adolescentes con SA. Con respecto al segundo artículo, aun siendo una muestra pequeña se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables principales de estudio (los dominios de función ejecutiva). Con respecto al tercer estudio, pese a disponer de un tamaño muestral reducido en la muestra de Madrid, los resultados obtenidos, fueron replicados con los datos procedentes del repositorio ABIDE (Di Martino et al., 2014), avalando los hallazgos encontrados. En segundo lugar, los resultados obtenidos en los tres trabajos, al estar constituidos por niños y adolescentes con Trastorno del Espectro Autista sin discapacidad intelectual, hace que los resultados obtenidos solo sean extrapolables a muestras parecidas (TEA con un CI normal), mientras que en autismo, hasta un 50% de los pacientes tienen discapacidad intelectual.

No obstante, pese a lo anterior, creo que se trata de estudios innovadores que ponen de manifiesto la necesidad de avanzar desde una perspectiva multidisciplinar en el diagnóstico de los TEA. Que permite hacer un abordaje terapéutico desde diferentes disciplinas, permitiendo así en la medida de lo posible y de las características de la persona con el trastorno, mejorar su calidad de vida y de las personas que con ellas conviven.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. El uso de las formas abreviadas de las escalas Wechsler de inteligencia para estimar el cociente intelectual en niños y adolescentes con Síndrome de Asperger, debe realizarse con mucha precaución, ya que estos pacientes presentan un perfil atípico de inteligencia en las escalas de inteligencia de Wechsler y estas formas abreviadas no resultan fiables. La combinación de subtests que mejor estima la puntuación del cociente intelectual total en pacientes con Síndrome de Asperger, es la de constituida por los subtest de Información y Cubos.
2. Los niños y adolescentes con Trastorno del Espectro Autista sin discapacidad intelectual, presentan dificultades en funciones neuropsicológicas relacionadas con las funciones ejecutivas, a pesar de tener un cociente intelectual en la media. Los puntos fuertes en escalas del cociente intelectual medido con las escalas Wechsler pueden llevar a un cociente intelectual normal, ocultando dificultades cognitivas, potencialmente relevantes para el rendimiento académico y el manejo de los problemas de la vida diaria
3. Una valoración neurocognitiva completa de pacientes con Trastorno del Espectro Autista, deberá incluir una exploración detallada de funciones ejecutivas que permita incluir en los programas de intervención y rehabilitación, objetivos relacionados con aquellos dominios cognitivos afectados.
4. En esta muestra de niños y adolescentes con Trastorno del Espectro Autista y sin discapacidad intelectual, se ha encontrado un patrón atípico en el desarrollo de la mielinización de regiones prefrontales y parietales, pudiendo reflejar alteraciones en la maduración cerebral prenatal o de la infancia temprana. Además, el patrón de mielinización prefrontal izquierdo se relaciona en esta muestra con la difusión radial en el fórceps menor del cuerpo calloso, que muestra una maduración lenta respecto a controles, lo que especulamos podría ser consecuencia del exceso de conectividad local que otros autores han demostrado en pacientes con TEA.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

- Ackerman, P. L., Beier, M. E., & Boyle, M. O. (2002). Individual differences in working memory within a nomological network of cognitive and perceptual speed abilities. *J Exp Psychol Gen*, 131(4), 567-589.
- Ackerman, P. L., Beier, M. E., & Boyle, M. O. (2005). Working memory and intelligence: the same or different constructs? *Psychol Bull*, 131(1), 30-60. doi: 10.1037/0033-2909.131.1.30
- Ackerman, P.L. (1988). Determinants of individual differences during skill acquisition: cognitive abilities and information processing. *J Exp Psychol Gen* 3, 288-318.
- Alderson-Day, B. (2014). Verbal problem-solving difficulties in autism spectrum disorders and atypical language development. *Autism Res*, 7(6), 720-730. doi: 10.1002/aur.1424
- Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., Boudos, R., DuBray, M. B., Oakes, T. R., Miller, J.M., Lu, J., Jeon, E.K., McMahon, W.M., Bigle, E.D., Lainhart, J. E. (2007). Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in Autism. *Neuroimage*, 34(1), 61-73. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.08.032
- Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., & Field, A. S. (2007). Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*, 4(3), 316-329. doi: 10.1016/j.nurt.2007.05.011
- Alvarez, J. A., & Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev*, 16(1), 17-42. doi: 10.1007/s11065-006-9002-x
- Álvarez, J., & Mauriño, J. (2004). Lesiones de la sustancia blanca cerebral: significado clínico y mecanismos fisiopatológicos. *Hipertensión* 21, 38-42.
- Allen, D. N., Huegel, S. G., Gurklis, J. A., Jr., Kelley, M. E., Barry, E. J., & van Kammen, D. P. (1997). Utility of WAIS-R short forms in schizophrenia. *Schizophr Research*, 26(2-3), 163-172.
- Ambery, F. Z., Russell, A. J., Perry, K., Morris, R., & Murphy, D. G. (2006). Neuropsychological functioning in adults with Asperger syndrome. *Autism*, 10(6), 551-564. doi: 10.1177/1362361306068507
- American Association on Mental Retardation. (2011). *Discapacidad intelectual Definición, clasificación y sistemas de apoyo - 11 Edición* (Miguel Ángel Verdugo Alonso, Trans.): Alianza Ensayo.
- American Psychiatric Association. (1952). *DSM-I. Diagnostic and statistical manual of mental disorders*: Washington DC.
- American Psychiatric Association. (1968). *DSM-II. Diagnostic and statistical manual of mental disorders*: Washington DC.
- American Psychiatric Association. (1980). *DSM-III. Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. . Washington DC: APA.
- American Psychiatric Association. (1987). *DSM-III-R. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3 ed (revised)*. Washington DC.
- American Psychiatric Association. (1994). *DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders , 4 ed*. Washington DC: APA.

- American Psychiatric Association. (2002). *DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto Revisado*. (4 ed.). Barcelona: Masson.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5*: Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Amminger, GP., Berger, GE., Schafer, MR., Klier, C., Friedrich, MH., & M., Feucht. (2007). Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind placebo controlled pilot study. *Biol Psychiatry* 61, 551-553.
- Andersen, P. N., Hovik, K. T., Skogli, E. W., Egeland, J., & Oie, M. (2013). Symptoms of ADHD in children with high-functioning autism are related to impaired verbal working memory and verbal delayed recall. *PLoS One*, 8(5), e64842. doi: 10.1371/journal.pone.0064842
- Anderson, P. (2002). Assessment and development of executive function (EF) during childhood. *Child Neuropsychol*, 8(2), 71-82. doi: 10.1076/chin.8.2.71.8724
- Armstrong, E., Schleicher, A., Omran, H., Curtis, M., & Zilles, K. (1995). The ontogeny of human gyrification. *Cereb Cortex*, 5(1), 56-63.
- Asperger, H. (1944). Die Autistischen Psychopathen. *Kindersalter, Arv für Psychiatrie und Nevenkran Kheiten*, 117, 76-136.
- Assouline, S. G., Foley Nicpon, M., & Dockery, L. (2012). Predicting the academic achievement of gifted students with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*, 42(9), 1781-1789. doi: 10.1007/s10803-011-1403-x
- Atkinson, R.C. , & Shiffrin, R.M. (1968). Human memory: A propose model and itscontrol processes *En K.W. Spencer y J.T. Spencer (Eds.), The psychology of learning and motivation* (Vol. 2, pp. 89-195): New York: Academic Press.
- Auzias, G., Viellard, M., Takerkart, S., Villeneuve, N., Poinso, F., Fonseca, D. D., Girad, N., Deruelle, C. (2014). Atypical sulcal anatomy in young children with autism spectrum disorder. *Neuroimage Clin*, 4, 593-603. doi: 10.1016/j.nicl.2014.03.008
- Baddeley, A. (1996). The fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(24), 13468-13472.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci*, 4(10), 829-839. doi: 10.1038/nrn1201
- Baddeley, A. D. (1986). *Working memory*: New York: Oxford University Press.
- Baddeley, A. D. (1996). Exploring the central executive. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 49A, 5-28.
- Baddeley, A.D. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Science*, 4(11), 417-423.
- Baddeley, A.D. (2000). The magic number and the episodic buffer. *Behavioral and Brain Sciences*, 24(1), 117-118.
- Baddeley, A.D., & Hitch, G. (1974). Working Memory *En G. Bower (Ed.), The Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 8, pp. 47-89): New York: Academic Press.
- Baddely, A.D. (1992). Working memory. *Science, New Series*, 25(5044), 556-559.

- Badeley, A.D. . (2003). Working memory and language: an overview. *Journal of communication disorders* 36, 189-208.
- Baio, J. (2014). Prevalence of Autism Spectrum Disorder among children aged 8 years - Autism developmental disabilities monitoring network, 11 sites, united States, 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, 63(SS02), 1-21.
- Baird, G., Sminoff, E., Pickles, A., Chandler, S., Loucas, T., & Meldrum, D. . (2006). Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet Jul 15*, 368 (9531), 179-181.
- Barendse, E. M., Hendriks, M. P., Jansen, J. F., Backes, W. H., Hofman, P. A., Thoonen, G., Kessels, R.P., Aldenkamp, A. P. (2013). Working memory deficits in high-functioning adolescents with autism spectrum disorders: neuropsychological and neuroimaging correlates. *J Neurodev Disord*, 5(1), 14. doi: 10.1186/1866-1955-5-14
- Barkley, R. (2001). The inattentive Type of ADHD as a distinct disorder: what remains to be done. *Clinical psychology: science and practice*, 8(4), 489-493.
- Barkley, R. A. (1997a). Attention-deficit/hyperactivity disorder, self-regulation, and time: toward a more comprehensive theory. *J Dev Behav Pediatr*, 18(4), 271-279.
- Barkley, R. A. (1997b). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*, 121(1), 65-94.
- Barkley, R. A. (1997c). *Book review: ADHD and the nature of self control*: New York: Guilford Press.
- Barnea-Goraly, N., Kwon, H., Menon, V., Eliez, S., Lotspeich, L., & Reiss, A. L. (2004). White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol Psychiatry*, 55(3), 323-326.
- Barnea-Goraly, N., Menon, V., Eckert, M., Tamm, L., Bammer, R., Karchemskiy, A., Dant, C.C., Reiss, A. L. (2005). White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cereb Cortex*, 15(12), 1848-1854. doi: 10.1093/cercor/bhi062
- Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*, 21(1), 37-46.
- Baron-Cohen, S., Tager-Flusberg, H., & Cohen, DJ. (2000). *Understanding others minds. Perspectives from developmental cognitive neuroscience*: Oxford: Oxford University Press.
- Basser, P. J., & Jones, D. K. (2002). Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. *NMR Biomed*, 15(7-8), 456-467. doi: 10.1002/nbm.783
- Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*, 66(1), 259-267. doi: 10.1016/S0006-3495(94)80775-1
- Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed*, 15(7-8), 435-455. doi: 10.1002/nbm.782
- Beaulieu, C., & Allen, P. S. (1994). Determinants of anisotropic water diffusion in nerves. *Magn Reson Med*, 31(4), 394-400.

- Bechara, A., Damasio, H., & Damasio, A.R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex*, 10(3), 295-307.
- Belmonte, M. K., Allen, G., Beckel-Mitchener, A., Boulanger, L. M., Carper, R. A., & Webb, S. J. (2004). Autism and abnormal development of brain connectivity. *J Neurosci*, 24(42), 9228-9231. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3340-04.2004
- Belleville, S., Rouleau, N., & Van der Linden, M. (2006). Use of the Hayling task to measure inhibition of prepotent responses in normal aging and Alzheimer's disease. *Brain Cogn*, 62(2), 113-119. doi: 10.1016/j.bandc.2006.04.006
- Bishop, D.V.M., & Norbury, C.F. (2002). Exploring the borderlands of autistic disorder and specific language impairment: a study using standardised diagnostic instruments. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 43, 917-931.
- Blenner, S., & Augustyn, M. (2014). Is the prevalence of autism increasing in the United States? *BMJ*, 348, g3088. doi: 10.1136/bmj.g3088
- Bleuler, E. (1991). *Dementia Praecox oder der gruppe schizophrenien*. Leipzig Wien: Franz Deuticke.
- Blumberg, SJ., Bramlett, MD., Kogan, MD., Schieve, LA., & Jones, JR. (2013). *Changes in prevalence of parent-reported autism spectrum disorder in school-aged US children: 2007 to 2011-2012*. National health statistics reports. : National Center for Health Statistics.
- Blyler, C.R. , Gold, J.M., Iannone, V.N., & Buchanan, R.W. (2000). Short form of the WAIS-III for use with patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 15;46(2-3), 209-215.
- Bogte, H., Flamma, B., van der Meere, J., & van Engeland, H. (2008). Cognitive flexibility in adults with high functioning autism. *J Clin Exp Neuropsychol*, 30(1), 33-41. doi: 10.1080/13803390601186668
- Boone, D.E. (1992). Evaluation of Kauffman's short form of the WAIS-R with psychiatric inpatients. *Journal of Clinical Psychology*, 48, 239-245.
- Bowler, D., Mathews, N., & Gardiner, J. (1997). Asperger's Syndrome and memory: Similarity to autism but not amnesia. *Neuropsychologia*, 35, 65-70.
- Broadbent, D. E. (1982). Task combination and selective intake of information. *Acta Psychol (Amst)*, 50(3), 253-290.
- Brooks, B.L., & Weaver, L.E. . (2005). Concurrent validity of WAIS-III short forms in a geriatric sample with suspected dementia: Verbal, performance and full scale IQ scores. *Archives of clinical neuropsychology*, 20, 1043-1051.
- Brugha, T. S., McManus, S., Bankart, J., Scott, F., Purdon, S., Smith, J., Bebbington, P., Jenkins, R., Meltzer, H. (2011). Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England. *Arch Gen Psychiatry*, 68(5), 459-465. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.38
- Burgess, P. W., Alderman, N., Evans, J., Emslie, H., & Wilson, B. A. (1998). The ecological validity of tests of executive function. *J Int Neuropsychol Soc*, 4(6), 547-558.
- Burgess, P. W., Dumontheil, I., & Gilbert, S. J. (2007). The gateway hypothesis of rostral prefrontal cortex (area 10) function. *Trends Cogn Sci*, 11(7), 290-298. doi: 10.1016/j.tics.2007.05.004

- Burgess, P. W., Gilbert, S. J., & Dumontheil, I. (2007). Function and localization within rostral prefrontal cortex (area 10). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 362(1481), 887-899. doi: 10.1098/rstb.2007.2095
- Caamaño, M., Boada, L., Merchan-Naranjo, J., Moreno, C., Llorente, C., Moreno, D., Arango, C., Parellada, M. (2013). Psychopathology in children and adolescents with ASD without mental retardation. *J Autism Dev Disord*, 43(10), 2442-2449. doi: 10.1007/s10803-013-1792-0
- California Department of Developmental Services. (2002). *Autistic spectrum disorders. Best Practice Guidelines for screening, Diagnosis and Assessment*.
- Carlson, S. M., Moses, L. J., & Claxton, L. J. (2004). Individual differences in executive functioning and theory of mind: An investigation of inhibitory control and planning ability. *J Exp Child Psychol*, 87(4), 299-319. doi: 10.1016/j.jecp.2004.01.002
- Carroll, J.B. . (1993). *Human Cognitive Abilities: A survey of factor-analytic studies*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Casanova, M. F., El-Baz, A., Mott, M., Mannheim, G., Hassan, H., Fahmi, R., Giedd, J., Rumsey, J.M., Switala, A.E., Farag, A. (2009). Reduced gyral window and corpus callosum size in autism: possible macroscopic correlates of a minicolumnopathy. *J Autism Dev Disord*, 39(5), 751-764. doi: 10.1007/s10803-008-0681-4
- Cattell, R.B. (1963). Theory of fluid and crystalized intelligence: a critical experimental. *Journal of educational psychology*, 54, 1-22.
- Cattell, R.B. . (1971). *Abilities: their structure, growth and action*. Boston: Houghton-Mifflin.
- Colom, R., Abad, F.J., Rebollo-Mesa, I., & Shih, P.C. (2005). Memory span and general intelligence : A latent-variable approach. *Intelligence*, 33(6), 623-642.
- Colom, R., Flores-Mendoza, C., & Rebollo, I. . (2003). Working memory and intelligence. . *Personality and Individual Differences*, 34, 33-39.
- Colom, R., Rebollo, I., Palacios, A., Juan-Espinosa, M., & Kyllonen, P.C. (2004). Working memory is (almost) perfectly predicted by g. *Intelligence* 32, 277-296;.
- Colom, R., Rubio, V.J., Shih, P.C., & Santacreu, J. (2006). Fluid intelligence, working memory and executive functioning. *Psicothema* 18, 816-821.
- Colom, R., & Shih, P. (2004). Is working memory fractionated onto different components of intelligence? *Intelligence* 2004; 32: 431-44, 32, 431-444.
- Conners K, & MHS staff. (2000). *Conner's Continuous Performance Test (CPT II)*: Multi-Health Systems Inc.
- Constantino, JN. (2011). Target Symptoms *In Hollande, E. Kolevzon, A and Coyle, T. Textbook of Autism Spectrum Disorders*: American Psychiatric Publishing.
- Coo, H., Ouellette-Kuntz, H., Lloyd, J. E., Kasmara, L., Holden, J. J., & Lewis, M. E. (2008). Trends in autism prevalence: diagnostic substitution revisited. *J Autism Dev Disord*, 38(6), 1036-1046. doi: 10.1007/s10803-007-0478-x
- Corbett, B. A., Constantine, L. J., Hendren, R., Rocke, D., & Ozonoff, S. (2009). Examining executive functioning in children with autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder and typical development. *Psychiatry Res*, 166(2-3), 210-222. doi: 10.1016/j.psychres.2008.02.005

- Corbetta, M., Kicade, J.M., Ollinger, J.M., McAvoy, M.P., & Shulman, G. (2000). Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nature Neuroscience*, 3, 292-297.
- Courchesne, E. (2004). Brain development in autism: early overgrowth followed by premature arrest of growth. *Mental Retard Dev Disabil Rev*, 10, 106-111.
- Courchesne, E., Campbell, K., & Solso, S. (2011). Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology. *Brain Res*, 1380, 138-145. doi: 10.1016/j.brainres.2010.09.101
- Courchesne, E., Carper, R., & Akshoomoff, N. (2003). Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA*, 290(3), 337-344. doi: 10.1001/jama.290.3.337
- Courchesne, E., Karns, C. M., Davis, H. R., Ziccardi, R., Carper, R. A., Tigue, Z. D., Chisum, H.J., Moses, P., Pierce, K., Lord, C., Lincoln, A.J., Pizzo, S., Schreibman, L., Haas, R.H., Akshoomoff, N.A., Courchesne, R. Y. (2001). Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology*, 57(2), 245-254.
- Courchesne, E., Mouton, P. R., Calhoun, M. E., Semendeferi, K., Ahrens-Barbeau, C., Hallet, M. J., Barnes, C.C., Pierce, K. (2011). Neuron number and size in prefrontal cortex of children with autism. *JAMA*, 306(18), 2001-2010. doi: 10.1001/jama.2011.1638
- Cui, J., Gao, D., Chen, Y., Zou, X., & Wang, Y. (2010). Working memory in early-school-age children with Asperger's syndrome. *J Autism Dev Disord*, 40(8), 958-967. doi: 10.1007/s10803-010-0943-9
- Chan, R. C., Shum, D., Touloupoulou, T., & Chen, E. Y. (2008). Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues. *Arch Clin Neuropsychol*, 23(2), 201-216. doi: S0887-6177(07)00192-8 [pii] 10.1016/j.acn.2007.08.010
- Cheng, Y., Chou, K. H., Chen, I. Y., Fan, Y. T., Decety, J., & Lin, C. P. (2010). Atypical development of white matter microstructure in adolescents with autism spectrum disorders. *Neuroimage*, 50(3), 873-882. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.01.011
- Chenn, A., & Walsh, C. A. (2002). Regulation of cerebral cortical size by control of cell cycle exit in neural precursors. *Science*, 297(5580), 365-369. doi: 10.1126/science.1074192
- Chiang, H.M., Tsai, L.Y., Cheung, Y.K., Brown, A., & Li, H. (2014). A meta-analysis of differences in IQ profiles between individuals with Asperger's disorder and high-functioning autism. *J Autism Dev Disor*, 44(7), 1577-1596.
- Christ, S.E., Holt, D.D., White, D.A., & Green, L. (2007). Inhibitory control in children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism Developmental Disorder*, 37(6)(1155-65).
- Christison, G.W., & Ivany, K. (2006). Elimination diets in autism spectrum disorders: any wheat amidst the chaff? *J Dev Behav Pediatr* 27 (Suppl 2), S162-171.
- D'Esposito, M. (2007). From cognitive to neural models of working memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 362(1481), 761-772. doi: 10.1098/rstb.2007.2086

- Damasio, A. R., Tranel, D., & Damasio, H. (1990). Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. *Behav Brain Res*, 41(2), 81-94.
- Damasio, A.R. (1994). *Descartes' error. Emotion, reason and the human brain*. New York: Putnam's Sons.
- Damasio, AR. (1998). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex *In Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L, eds. The frontal cortex: executive and cognitive functions*: New York: Oxford University Press.
- Damasio, AR., & Damasio, H. . (1995). Cortical systems for retrieval of concrete knowledge: the convergence zone framework *In Koch C, eds. Large-scale neuronal theories of the brain*: Cambridge: MIT Press.
- Damasio, AR., Tranel, D, & Damasio, H. (1991). Somatic markers and the guidance of behavior: theory and preliminary testing *In Levin HS, Eisenberg HM, Benton AL, eds. Frontal lobe function and dysfunction*: New York: Oxford University Press.
- de la Cruz, M.V., & Cordero, A. (2001). *WISC-R. Escala de Inteligencia para niños revisada*. (9ª ed.). Madrid, España.
- de la Vega, M. (1994). *Introducción a la psicología cognitiva*. Madrid: Alianza Editorial.
- Dennis, E. L., Jahanshad, N., McMahon, K. L., de Zubicaray, G. I., Martin, N. G., Hickie, I. B., Toga, A.W., Wright, M.J., Thompson, P. M. (2013). Development of brain structural connectivity between ages 12 and 30: a 4-Tesla diffusion imaging study in 439 adolescents and adults. *Neuroimage*, 64, 671-684. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.09.004
- Di Martino, A., Yan, C. G., Li, Q., Denio, E., Castellanos, F. X., Alaerts, K., . . . Milham, M. P. (2014). The autism brain imaging data exchange: towards a large-scale evaluation of the intrinsic brain architecture in autism. *Mol Psychiatry*, 19(6), 659-667. doi: 10.1038/mp.2013.78
- Donders, J. (1992). Validity of two short forms of the WISC-R in children with traumatic brain injury. *J Clin Psychol.*, 48(3), 364-370.
- Donnell, A. J., Pliskin, N., Holdnack, J., Axelrod, B., & Randolph, C. (2007). Rapidly-administered short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale-3rd edition. *Arch Clin Neuropsychol*, 22(8), 917-924.
- Doppelt, J.E. (1956). Estimating the full scale score on the Wechsler adult intelligence scales from scores on four subtests. *Journal of Consulting Psychology*, 20, 63-66.
- Duncan, J., Burgess, P., & Emslie, H. (1995). Fluid intelligence after frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, 33(3), 261-268.
- Duque, A., Roa, E., & Castedo, J. (2008). [White matter anatomy using tensor diffusion tractography]. *Radiologia*, 50(2), 99-111.
- Ecker, C., Ronan, L., Feng, Y., Daly, E., Murphy, C., Ginestet, C. E., Brammer, M., Fletcher, P. C., Bullmore, E. T., Suckling, J., Baron-Cohen, S., Williams, S., Loth, E., Mrc Aims Consortium Murphy, D. G. (2013). Intrinsic gray-matter connectivity of the brain in adults with autism spectrum disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(32), 13222-13227. doi: 10.1073/pnas.1221880110
- Ehlers, S., Nydén, A., Gillberg, C., Sandberg, A., Dahlgren, S., Hjelmquist, E., & Oden, A. (1997). Asperger syndrome, autism and attention deficit disorders: a comparative

- study of cognitive profiles of 120 children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 38, 207-217.
- Ehlers, S; Nydén, A; Gillberg, C; Sandberg, A; Dahlgren, S; Hjelmquist, E; Oden, A. (1997). Asperger syndrome, autism and attention deficit disorders: a comparative study of cognitive profiles of 120 children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 38, 207-217.
- Eisenmajer, R., Prior, M., Leekam, S., Wing, L., Gould, J., Welham, M. , & Ong, B. . (1996). Comparisiom of clinical symptoms in autism and Asperger's disorder. . *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35 (11), 1523-1531.
- Engle, R. W., Tuholski, S. W., Laughlin, J. E., & Conway, A. R. (1999). Working memory, short-term memory, and general fluid intelligence: a latent-variable approach. *J Exp Psychol Gen*, 128(3), 309-331.
- Everett, J., & Lajeunesse, C. (2000). Cognitive Inhibition and Psychopathology: Toward a Less Simplistic Conceptualization. *Elsevier Health Science Journals*, 26, 13-20.
- Faja, S., & Dawson, G. (2014). Performance on the dimensional change card sort and backward digit span by young children with autism without intellectual disability. *Child Neuropsychol*, 20(6), 692-699. doi: 10.1080/09297049.2013.856395
- Faria, A. V., Zhang, J., Oishi, K., Li, X., Jiang, H., Akhter, K., Hermoye, L., Lee, S. K., Hoon, A., , Stashinko, E., Miller, M. I., van Zijl, P. C., Mori, S. (2010). Atlas-based analysis of neurodevelopment from infancy to adulthood using diffusion tensor imaging and applications for automated abnormality detection. *Neuroimage*, 52(2), 415-428. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.04.238
- Federación Estatal de Asociaciones de Profesionales de Atención Temprana (GAT). (2000). *Libro blanco de la atención temprana*: Madrid: Real Patronato sobre Discapacidad.
- Filley, C. (2001). The behavioural neurology of white matter. New York: Oxford University Press.
- Finch, A.J., Kendall, P.C., Spirito, A., Entin, A., Montgomery, L.E., & Schwartz, D.J. (1979). Short form and factor-analytic studies of the WISC-R with behavior problem children. *J Abnorm Child Psychol.*, 7(3), 337-344.
- Findling, RL., Maxwell, K., Scotese-Wojtila, L., Huang, J., Yamashita, T., & Wiznitzer, M. (1997). High-dose pyridoxine and magnesium administration in children with autistic disorder: anabsence of salutary effects in a double-blind, placebo controlled study. *J Autism Dev Disord*, 27, 467-478.
- Fitzgerald, M., & Corvin, A. . (2001). Diagnosis and differential diagnosis of Asperger syndrome. *Advances in Psychiatry Treatment*,, 7, 310-318.
- Fombonne, E. (2005). *Epidemiología de los trastornos generalizados del desarrollo*. Madrid: APNA.
- Fombonne, E. (2009). Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res*, 65(6), 591-598. doi: 10.1203/PDR.0b013e31819e7203
- Fombonne, E., Zakarian, R., Bennett, A., Meng, L., & McLean-Heywood, D. (2006). Pervasive developmental disorder in Montreal, Québec, Canada: Prevalence and links with immunizations. *Pediatrics*, 139-150.

- Franz, J. (1982). *Who's who in American education*. Cambridge. Cambridge Iniversity Press.
- Frazier, TW., Youngstrom, EA., Speer, L., Embacher, R., Law, P., Constantino, J., Findling, RL., Hardan, AY. Eng, C. (2012). Validation of proposed DSM-5 criteria for autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Psychiatry*, 51(1), 28-40.
- Friedman, N. P., Miyake, A., Corley, R. P., Young, S. E., Defries, J. C., & Hewitt, J. K. (2006). Not all executive functions are related to intelligence. *Psychol Sci*, 17(2), 172-179. doi: 10.1111/j.1467-9280.2006.01681.x
- Friedrich, F.J., Egly, R., Rafal, R.D., & Beck, D. (1998). Spatial attention deficits in human: A comparison of superior parietal and temporo-parietal junction lesions. *Neuropsychology*, 12, 193-207.
- Frith, U. (1989). *Autism: Explaining the Enigma*: Oxford: Basil Blackwell.
- Frith, U. (1991). "Autistic psychopathy" in childhood by Hans Asperger. In U. Frith (Ed.), *Autism and Asperger Syndrome* (Cambirdge: University Press ed.).
- Fuentes-Biggi, J., Ferrari-Arroyo, M.J., Boada-Muñoz, L., Touriño-Aguilera, E., Artigas-Pallarés, J., Belinchón-Carmona, M., Muñoz-Yunta, J.A., Hervás-Zúñiga, A., Canal-Bedia, R., Hernández, J.M., Díez-Cuervo, A. , Idiazábal-Aletxa, M.A., Mulas, F. , Palacios, S. , Tamarit, J. , Martos-Pérez, J. , Posada-De la Paz, M. . (2006). Guía de buena práctica para el tratamiento de los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol* 43, 425-438.
- Fuster, J. M. (2000). Executive frontal functions. *Exp Brain Res*, 133(1), 66-70.
- Fuster, J. M. (2002). Frontal lobe and cognitive development. *J Neurocytol*, 31(3-5), 373-385.
- Fuster, J. M. (2004). Upper processing stages of the perception-action cycle. *Trends Cogn Sci*, 8(4), 143-145.
- Fuster, J.M. (1989). *The Prefrontal Cortex*: Nueva Cork: Raven Press.
- Gagnon, L., Mottron, L., & Joannette, Y. (1997). Questioning the validity of the semantic-pragmatic syndrome diagnosis *Autism*, 1, 37-57.
- Gao, W., Lin, W., Chen, Y., Gerig, G., Smith, J. K., Jewells, V., & Gilmore, J. H. (2009). Temporal and spatial development of axonal maturation and myelination of white matter in the developing brain. *AJNR Am J Neuroradiol*, 30(2), 290-296. doi: 10.3174/ajnr.A1363
- García-Molina, A., Tirapu-Ustárrroz, J., & Roig-Rovira, T. (2007). Validez ecológica en la exploración de las funciones ejecutivas. *Anales de Psicología*, 23, 289-299.
- Garcia, A. M., Tirapu, J.U., Luna, P.L., Ibáñez, J., & Duque, P. (2010). Son lo mismo inteligencia y funciones ejecutivas? *Revista de Neurología*, 50, 738-746.
- Gardner, H. (2001). Estructuras de la mente: la teoría de las inteligencias múltiples (2ª ed., pp. 35-39): México: Fondo de cultura económica.
- Gathercole, S. E., Alloway, T. P., Willis, C., & Adams, A. M. (2006). Working memory in children with reading disabilities. *J Exp Child Psychol*, 93(3), 265-281. doi: 10.1016/j.jecp.2005.08.003

- Geurts, H.M., Verté, S., Oosterlaan, J., Roeyers, H., & Sergeant, J.A. (2004). How specific are executive functioning deficits in attention deficit hyperactivity disorder and autism? *Journal Child Psychology and Psychiatry*, 45(4), 836-854.
- Geurts, H.M., Corbett, B., & Solomon, M. (2009). The paradox of cognitive flexibility in autism. *Trends in Cognitive Science*, 13(2), 74-82.
- Geurts, H.M., Verté, S., Oosterlaan, J., Roeyers, H., & Sergeant, J.A. (2004). How specific are executive functioning deficits in attention deficit hyperactivity disorder and autism? *Journal Child Psychology and Psychiatry*, 45(4), 836-854.
- Ghaziuddin, M., & Mountain-Kimchi, K. (2004). Defining the intellectual profile of Asperger Syndrome: comparison with high-functioning autism. *J Autism Dev Disord*, 34(3), 279-284.
- Ghaziuddin, M. (2002). Asperger syndrome: Associated psychiatric and medical conditions. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, 17 (3), 138-144.
- Ghaziuddin, M. (2005). *Mental health aspects of autism and Asperger syndrome*. Londres: Jessica Kingsley Publishers.
- Gilbert, S.J., & Burgess, P.W. (2008). Executive function. *Current Biology*, 18, R110-114.
- Gillberg, I.C., & Gillberg, C. (1989). Asperger syndrome--some epidemiological considerations: a research note. *J Child Psychol Psychiatry*, 30(4), 631-638.
- Gillberg, C. (1983). Perceptual, motor and attentional deficits in Swedish primary school children. Some child psychiatric aspects. *J Child Psychol Psychiatry*, 24(3), 377-403.
- Gillberg, C., & Ehlers, S. (1998). High-functioning people with autism and Asperger's syndrome! In E. Schopler & G. Mesibov (Eds.), *Asperger Syndrome or high-functioning autism?* (pp. 77-100). Nueva York: Guilford Press.
- Gioia, G. A., Isquith, P. K., Retzlaff, P. D., & Espy, K. A. (2002). Confirmatory factor analysis of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in a clinical sample. *Child Neuropsychol*, 8(4), 249-257. doi: 10.1076/chin.8.4.249.13513
- Glenn, O. A., Henry, R. G., Berman, J. I., Chang, P. C., Miller, S. P., Vigneron, D. B., & Barkovich, A. J. (2003). DTI-based three-dimensional tractography detects differences in the pyramidal tracts of infants and children with congenital hemiparesis. *J Magn Reson Imaging*, 18(6), 641-648. doi: 10.1002/jmri.10420
- Goldberg, E. (2002). *El cerebro ejecutivo: lóbulos frontales y mente civilizada*: Barcelona: crítica.
- Goldberg, M.C., Mostofsky, S.H., Cutting, L.E., Mahone, E.M., Astor, B.C., Denckla, M.B., & Landa, R.J. (2005). Subtle executive impairment in children with autism and children with ADHD. *Journal of Autism Development Disorder*. 2005 Jun;35(3):279-93., 35(3)279-293.
- Golden, C. J. (1975). A group version of the Stroop Color and Word Test. *J Pers Assess*, 39(4), 386-388. doi: 10.1207/s15327752jpa3904_10
- Golden, C.J. (1994). *STROOP: Test de colores y palabras* (5ª ed.). Madrid: TEA Ediciones, S.A.

- Goldman-Rakic, P.S. (1984). The frontal lobes: uncharted provinces of the brain. *Trends in neurosciences*, 7, 425-429.
- Goldman-Rakic, P.S. (1987). Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory *In Plum F, Mountcastle V, eds. Handbook of physiology. The nervous system*: Bethesda: American Physiological Society.
- Goldman-Rakic, P.S. (1988). Topography of cognition: parallel distributed networks in primate association cortex. *Annu Rev Neurosci*, 11, 137-156. doi: 10.1146/annurev.ne.11.030188.001033
- Goldman-Rakic, P.S. (1996). Regional and cellular fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(24), 13473-13480.
- Goldman-Rakic, P.S. (1998). The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive *In Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L, eds. The frontal cortex: executive and cognitive functions*: New York: Oxford University Press.
- Goldstein, G., & Watson, J.R. (1989). Test-retest reliability of the Halstein-Reitan neuropsychological battery and the WAIS in the neuropsychiatric population *The Clinical Neuropsychologist* 3, 265-273.
- Grafman, J. (2002). The structured complex event and the human prefrontal cortex *In Stuss, D.T., y Knight, R.T. Eds. Principles of frontal lobe function* (pp. 292-310): Oxford : Oxford University Press.
- Grossman, I., Mednitsky, S., Dennis, B., Scharff, L., & Kauffman, A.S. (1993). Validation of an "amazingly" short form of the WAIS-R for a clinically depressed sample. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 11, 173-181.
- Guillberg, C. (1991). Outcome in autism and autistic-like conditions. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 30, 375-382.
- Guillford, J.P. (1966). Intelligence: 1965 model. *Am psicol*, 21, 20-26.
- Guinea-Hidalgo, A., & Tirapu-Ustarroz, J. (2011). [White matter in developmental disorders]. *Rev Neurol*, 53(6), 361-371.
- Hagmann, P., Sporns, O., Madan, N., Cammoun, L., Pienaar, R., Wedeen, V. J., Meuli, R., Thiran, J. P, Grant, P. E. (2010). White matter maturation reshapes structural connectivity in the late developing human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(44), 19067-19072. doi: 10.1073/pnas.1009073107
- Hansen, S. N., Schendel, D. E., & Parner, E. T. (2015). Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: the proportion attributable to changes in reporting practices. *JAMA Pediatr*, 169(1), 56-62. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.1893
- Happe, F., Booth, R., Charlton, R., & Hughes, C. (2006). Executive function deficits in autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder: examining profiles across domains and ages. *Brain Cogn*, 61(1), 25-39. doi: 10.1016/j.bandc.2006.03.004
- Happe, F., & Frith, U. (1996). The neuropsychology of autism. *Brain*, 119 (Pt 4), 1377-1400.
- Hasan, K. M., Ewing-Cobbs, L., Kramer, L. A., Fletcher, J. M., & Narayana, P. A. (2008). Diffusion tensor quantification of the macrostructure and microstructure of human

- midsagittal corpus callosum across the lifespan. *NMR Biomed*, 21(10), 1094-1101. doi: 10.1002/nbm.1286
- Haynes, J. P. (1983). Comparative validity of three Wechsler short forms for delinquents. *J Clin Psychol*, 39(2), 275-278.
- Haynes, J.P. (1982). Validity of a WISC-R short form with male delinquents. *J Clin Psychol*, 38(2), 406-408.
- Hazlett, H. C., Poe, M., Gerig, G., Smith, R. G., Provenzale, J., Ross, A., Gilmore, J., Piven, J. (2005). Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. *Arch Gen Psychiatry*, 62(12), 1366-1376. doi: 10.1001/archpsyc.62.12.1366
- Heaton, RK., Chelune, GJ, Talley, JL, HKay, GG., & Curtiss, G. (2001). *WCST: test de clasificacion de tarjetas de Wisconsin* (TEA Ediciones, S.A. ed.). Madrid.
- Hill, E. L. (2004). Evaluating the theory of executive dysfunction in autism. *Developmental Review*, 24, 189-233.
- Hill, E. L., & Bird, C. M. (2006). Executive processes in Asperger syndrome: patterns of performance in a multiple case series. *Neuropsychologia*, 44(14), 2822-2835. doi: S0028-3932(06)00252-1 [pii]
- 10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.007
- Hill, E. L., & Frith, U. (2003). Understanding autism: insights from mind and brain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 358(1430), 281-289. doi: 10.1098/rstb.2002.1209
- Hill, E.L. (2004). Executive dysfunction in autism. *Trends Cogn Sci*, 8(1), 26-32. doi: S1364661303003152 [pii]
- Holyoak, KJ. (1990). Problem solving *En D.N. Osherson y E.E. Smith, Thinking* (pp. 117-146): Cambridge (MA): MIT.
- Hollingshead A, Redlich F (1958). Social Class and Mental Illness. In Wiley (Ed.). New York.
- Hoppenbrouwers, M., Vandermostenb, M., & Boetsa, B. (2014). Autism as a disconnection syndrome: A qualitative and quantitative review of diffusion tensor imaging studies. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 8, 387-412.
- http://ier.esciii.es/autismo/pdf/aut_16ra.pdf).
- <http://www.who.int/classifications/icd/revision/en/>).
- Hughes, C., & Russell, J. (1993). Autistic Children's Difficulty with Mental Disengagement from an Object: Its Implications for Theories of Autism. *Developmental Psychology*, 29 (3), 498-510.
- Hughes, C., Russell, J., & Robbins, T. W. (1994). Evidence for executive dysfunction in autism. *Neuropsychologia*, 32(4), 477-492.
- Hunter, J., Yule, W., Urbanowicz, M. A., & Lansdown, R. (1989). Cross-validation of short forms of the WISC-R in two British samples. *Br J Educ Psychol*, 59 (Pt 3), 366-371.
- Ison, M. S., Espósito, A., Carrada, M., Morelato, G., Maddio, S., Greco, C., & al., et. (2007). Programa de intervención para estimular atención sostenida y habilidades cognitivas en niños con disfunción atencional *In M. C. Richaud & M. S. Ison*

- (Eds.), *Avances en investigación en ciencias del comportamiento en Argentina* (pp. 113-142): Mendoza, Argentina: Editorial de la Universidad del Aconcagua.
- Isquith, P. K., Crawford, J. S., Espy, K. A., & Gioia, G. A. (2005). Assessment of executive function in preschool-aged children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 11(3), 209-215. doi: 10.1002/mrdd.20075
- Johnson, K. A., Robertson, I. H., Kelly, S. P., Silk, T. J., Barry, E., Daibhis, A., Watchorn, A., Keavey, M., Fitzgerald, M., Gallagher, L., Gill, M., Bellgrove, M. A. (2007). Dissociation in performance of children with ADHD and high-functioning autism on a task of sustained attention. *Neuropsychologia*, 45(10), 2234-2245. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.02.019
- Jou, R. J., Jackowski, A. P., Papademetris, X., Rajeevan, N., Staib, L. H., & Volkmar, F. R. (2011). Diffusion tensor imaging in autism spectrum disorders: preliminary evidence of abnormal neural connectivity. *Aust N Z J Psychiatry*, 45(2), 153-162. doi: 10.3109/00048674.2010.534069
- Jou, R. J., Mateljevic, N., Kaiser, M. D., Sugrue, D. R., Volkmar, F. R., & Pelphrey, K. A. (2011). Structural neural phenotype of autism: preliminary evidence from a diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. *AJNR Am J Neuroradiol*, 32(9), 1607-1613. doi: 10.3174/ajnr.A2558
- Junqué, C. (2009). Valoración del daño axonal difuso en los traumatismos craneoencefálicos. *Escritos de Psicología* 2, 54-64.
- Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychol Rev*, 17(3), 213-233. doi: 10.1007/s11065-007-9040-z
- Just, M.A., & Carpenter, P.A. (1992). A capacity theory of comprehension. Individual differences in working memory. *Psychological Review*, 99, 122-149.
- Kaland, N., Smith, L., & Mortensen, E. L. (2008). Brief report: cognitive flexibility and focused attention in children and adolescents with Asperger syndrome or high-functioning autism as measured on the computerized version of the Wisconsin Card Sorting Test. *J Autism Dev Disord*, 38(6), 1161-1165. doi: 10.1007/s10803-007-0474-1
- Kane, M. J., Hambrick, D. Z., Tuholski, S. W., Wilhelm, O., Payne, T. W., & Engle, R. W. (2004). The generality of working memory capacity: a latent-variable approach to verbal and visuospatial memory span and reasoning. *J Exp Psychol Gen*, 133(2), 189-217. doi: 10.1037/0096-3445.133.2.189
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbance of affective contact. *Nervous Child*, 2, 217-250.
- Kanner, L. (1968). Autistic disturbances of affective contact. *Acta Paedopsychiatr*, 35(4), 100-136.
- Katagiri, M., Kasai, T., Kamio, Y., & Murohashi, H. (2013). Individuals with Asperger's disorder exhibit difficulty in switching attention from a local level to a global level. *J Autism Dev Disord*, 43(2), 395-403. doi: 10.1007/s10803-012-1578-9
- Kauffman, A.S. (1990). *Assessing adolescent and adult intelligence*. Boston: Allyn y Bacon.
- Kauffman, A.S., Ishikuma, T., & Kaufman-Packer, J.L. (1991). Amazingly short forms of the WAIS-R. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 9, 4-15.

- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., Williamson, D., Ryan, N. (1997). Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *Journal of American Academy Child and Adolescent Psychiatry*, 36(7), 980-988.
- Ke, X., Tang, T., Hong, S., Hang, Y., Zou, B., Li, H., Zhou, Z., Ruan, Z., Lu, Z., Tao, G., Liu, Y. (2009). White matter impairments in autism, evidence from voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging. *Brain Res*, 1265, 171-177. doi: 10.1016/j.brainres.2009.02.013
- Keller, T. A., & Just, M. A. (2009). Altering cortical connectivity: remediation-induced changes in the white matter of poor readers. *Neuron*, 64(5), 624-631. doi: 10.1016/j.neuron.2009.10.018
- Keller, T. A., Kana, R. K., & Just, M. A. (2007). A developmental study of the structural integrity of white matter in autism. *Neuroreport*, 18(1), 23-27. doi: 10.1097/01.wnr.0000239965.21685.99
- Kern, JK., Miller, VS., Cauller, PL., Kendall, PR., Mehta, PJ., & Dodd, M. (2001). Effectiveness of N,N-dimethylglycine in autism and pervasive developmental disorder. *J Child Neurol* 2001, 16, 169-173.
- Kilincaslan, A., Motavalli Mukaddes, N., Sozen Kucukyazici, G., & Gurvit, H. (2010). [Assessment of executive/attentional performance in Asperger's disorder]. *Turk Psikiyatri Derg*, 21(4), 289-299. doi: 776 [pii]
- Kim, Y. S., Leventhal, B. L., Koh, Y. J., Fombonne, E., Laska, E., Lim, E. C., Cheon, K. A., Kim, S. J., Kim, Y. K., Lee, H., Song, D. H., Grinker, R. R. (2011). Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry*, 168(9), 904-912. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10101532
- King, M., & Bearman, P. (2009). Diagnostic change and the increased prevalence of autism. *Int J Epidemiol*, 38(5), 1224-1234. doi: 10.1093/ije/dyp261
- Klein, D., Rotarska-Jagiela, A., Genc, E., Sriharan, S., Mohr, H., Roux, F., Han, C. E., Kaiser, M., Singer, W., Uhlhaas, P. J. (2014). Adolescent brain maturation and cortical folding: evidence for reductions in gyrification. *PLoS One*, 9(1), e84914. doi: 10.1371/journal.pone.0084914
- Klin, A., McPartland, J., & Volkmar, F. (2005). Asperger syndrome. In F. Volkmar, R. Paul, A. Klin & D. Cohen (Eds.), *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders* (pp. 88-125): Hoboken, N.J., Wiley & Sons.
- Klin, A., Volkmar, F. R., Sparrow, S., Cicchetti, D. V., & Rourke, B. P. (1995a). Validity and neuropsychological characterization of Asperger syndrome: convergence with nonverbal learning disabilities syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*, 36(7), 1127-1140.
- Klin, A., Volkmar, F. R., Sparrow, S. S., Cicchetti, D. V., & Rourke, B. P. (1995b). Validity and neuropsychological characterization of Asperger syndrome: convergence with nonverbal learning disabilities syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*, 36(7), 1127-1140.
- klin, A., & Volkmar, F.R. (2000). Treatment and intervention guidelines for individuals with Asperger syndrome. In A. Klin, F.R. Volkmar & S. Sparrow. (Eds.), *Asperger syndrome* (pp. 340-366). Nueva York: Guilford Press.

- Klin, A., & Volkmar, F.R. (1997). Asperger's syndrome. In D.J. Cohen y FR Volkmar (Ed.), *Handbook of autism and pervasive developmental disorders* (2 ed., pp. 94-122). Nueva York: Wiley.
- Klingberg, T., Vaidya, C. J., Gabrieli, J. D., Moseley, M. E., & Hedehus, M. (1999). Myelination and organization of the frontal white matter in children: a diffusion tensor MRI study. *Neuroreport*, 10(13), 2817-2821.
- Kolvin, I. (1971). Studies in the childhood psychosesI. Diagnostic criteria and classification. *Br J Psychiatry*, 118, 381-384.
- Kuschner, E. S., Bodner, K. E., & Minshew, N. J. (2009). Local vs. global approaches to reproducing the Rey Osterrieth Complex Figure by children, adolescents, and adults with high-functioning autism. *Autism Res*, 2(6), 348-358. doi: 10.1002/aur.101
- Kyllonen, P.C., & Christal, R.E. (1990). Reasoning ability in (little more than) working-memory capacity? *Intelligence* 14, 389-433.
- Landa, R. . (2000). Social language use in Asperger syndrome and high-functioning autism. In A. Klin, F.R. Volkmar & S. Sparrow (Eds) (Eds.), *Asperger syndrome* (pp. 125-155.). Nueva York: Guilford Press.
- Landa, R.J., & Goldberg, M.C. (2005). Language, social, and executive functions in high functioning autism: a continuum of performance. *Journal of Autism Developmental Disorder*, 35(5), 557-573.
- Lange, R.T., & Iverson, G.L. (2008). Concurrent Validity of Wechsler Adult Intelligence Scales–Third Edition Index Score Short Forms in the Canadian Standardization Sample. *Educational and Psychological Measurement*, 68, 139-153.
- Le Bihan, D., Breton, E., Lallemand, D., Grenier, P., Cabanis, E., & Laval-Jeantet, M. (1986). MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*, 161(2), 401-407. doi: 10.1148/radiology.161.2.3763909
- Lebel, C., Caverhill-Godkewitsch, S., & Beaulieu, C. (2010). Age-related regional variations of the corpus callosum identified by diffusion tensor tractography. *Neuroimage*, 52(1), 20-31. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.03.072
- Lebel, C., Gee, M., Camicioli, R., Wieler, M., Martin, W., & Beaulieu, C. (2012). Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *Neuroimage*, 60(1), 340-352. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.094
- Leckliter, I. N., & Matarazzo, J. D. (1989). The influence of age, education, IQ, gender, and alcohol abuse on Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery performance. *J Clin Psychol*, 45(4), 484-512.
- Lee, J. E., Bigler, E. D., Alexander, A. L., Lazar, M., DuBray, M. B., Chung, M. K., Johnson, M., Morgan, J., Miller, J. N., McMahon, W. M., Lu, J., Jeong, E. K., Lainhart, J. E. (2007). Diffusion tensor imaging of white matter in the superior temporal gyrus and temporal stem in autism. *Neurosci Lett*, 424(2), 127-132. doi: 10.1016/j.neulet.2007.07.042
- Levitt, J. G., Blanton, R. E., Smalley, S., Thompson, P. M., Guthrie, D., McCracken, J. T., Sadoun, T., Heinichen, L., Toga, A. W. (2003). Cortical sulcal maps in autism. *Cereb Cortex*, 13(7), 728-735.

- Levy, P. (1968). Short form test: A methodological review. *Psychological Bulletin*, 69, 410-416.
- Lezak, M.D. (2004). *Neuropsychological assessment*: New York: Oxford University Press.
- Lezak, MD. (1982). The problem of assessing executive functions. *Int J Psychol*, 17, 281-297.
- Lezak, MD. (1995). *Neuropsychological assessment (3rd ed.)* New York: Oxford University Press.
- Li, G., Wang, L., Shi, F., Lyall, A. E., Lin, W., Gilmore, J. H., & Shen, D. (2014). Mapping longitudinal development of local cortical gyrification in infants from birth to 2 years of age. *J Neurosci*, 34(12), 4228-4238. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3976-13.2014
- Libero, L. E., DeRamus, T. P., Deshpande, H. D., & Kana, R. K. (2014). Surface-based morphometry of the cortical architecture of autism spectrum disorders: volume, thickness, area, and gyrification. *Neuropsychologia*, 62, 1-10. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.07.001
- Liddle, P. (1987). The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 151, 145-151.
- Liss, M., Fein, D., Allen, D., Dunn, M., Feinstein, C., Morris, R., Waterhouse, L., Rapin, I. (2001). Executive functioning in high-functioning children with autism. *J Child Psychol Psychiatry*, 42(2), 261-270.
- Logie, R. H. (1995). *Visuo-spatial Working Memory* Lawrence Erlbaum, Hove, Sussex.
- Lopera, F. (2008). Funciones ejecutivas: aspectos clínicos. *Revista neuropsicología, neuropsiquiatría y neurociencias*, 8(1), 59-76.
- López, M. (2011). Memoria de trabajo y aprendizaje: aportes de la neuropsicología. 5(1).
- Lord, C., Rutter, M., Goode, S., Heemsbergen, J., Jordan, H., Mawhood, L., & Schopler, E. (1989). Autism diagnostic observation schedule: A standardized observation of communicative and social behavior *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 19, 185-212.
- Lovaas, O.I. (1987). Behavioral treatment and normal educational and intellectual functioning in young autistic children. *J Consult Clin Psychol* 55, 3-9.
- Lovaas, O.I. (2003). *Teaching individuals with developmental delays: basic intervention techniques*: Austin, TX: Pro-Ed.
- Luckasson, R., Borthwick-Duffy, S., Buntinx, W. H. E., Coulter, D. L., Craig, E. M., Reeve, A., Schalock, R. L., Snell, M. E., Spitalnick, D. M., Spreat, S. (2002). Mental retardation: Definition, classification, and systems of supports (10th ed.): Washington DC: American Association on Mental Retardation.
- Luckasson, R., Coulter, D. L., Polloway, E. A., Reiss, S., Schalock, R. L., Snell, M. E., Spitalnick, D. M., Stark, J. A. (1992). Mental retardation: Definition, classification, and systems of supports (9th ed.): Washington, DC: American Association on Mental Retardation.
- Luna, B., Doll, S. K., Hegedus, S. J., Minshew, N. J., & Sweeney, J. A. (2007). Maturation of executive function in autism. *Biol Psychiatry*, 61(4), 474-481. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.02.030

- Lundstrom, S., Reichenberg, A., Anckarsater, H., Lichtenstein, P., & Gillberg, C. (2015). Autism phenotype versus registered diagnosis in Swedish children: prevalence trends over 10 years in general population samples. *BMJ*, 350, h1961. doi: 10.1136/bmj.h1961
- Luria, A. R. (1966). *Higher cortical functions in man*. New York. Basic Books.
- Luria, AR. (1969). *Frontal lobe syndromes*: In P.J Vinken & G.W. Bruyn (Eds.).
- Lusting, C., Hasher, L., & Zacks, R.T. (2007). Inhibitory Deficit Theory: Recent Developments in a “New View” In D.S. Gorfein & C.M. MacLeod (Eds.). *The Place of Inhibition in Cognition* (pp. 145-162): Washington, DC: American Psychological Association.
- Manjiviona, J., & Prior, M. . (1999). Neuropsychological profiles of children with Asperger syndrome and autism. *Autism*, 3, 327-356.
- Martos-Perez, J., & Paula-Perez, I. (2011). [An approach to the executive functions in autism spectrum disorder]. *Rev Neurol*, 52 Suppl 1, S147-153.
- Masson, O. . (1993). Trastornos del contacto en la primera infancia: importancia de la precocidad de su detección. *Psicosis de la infancia y de la adolescencia* (pp. 145-159). Madrid Asociación Española de Neuropsiquiatría.
- Mattila, ML., Kielinen, M., Linna, SL., Jussila, K., Ebeling, R., Bloiqu, R., Joseph, RM., Moilanen, I. (2011). Autism spectrum disorders according to DSM-IV-TR and comparison with DSM-5 draft criteria: an epidemiological study. *J Am Acad Child Psychiatry*, 50(6), 583-592.
- Mayer, J.D., & Salovey, P. (1997). “What is emotional intelligence?” En P. Salovey y D. Sluyter (Eds.) *Emotional development and emotional intelligence: Implications for educators* (pp. 3-31): New York: Basic Books.
- Mayes, S.D., & Calhoun, S.L. (2003). Analysis of WISC-III, Stanford-Binet:IV, and academic achievement test scores in children with autism. *J Autism Dev Disord*, 33(3), 329-341.
- Mayes, S.D., & Calhoun, S.L. (2008). WISC-IV and WIAT-II profiles in children with high-functioning autism. *J Autism Dev Disord*, 38(3), 428-439. doi: 10.1007/s10803-007-0410-4
- Mayes., SD, & Calhoun., SL. (2001). Non-significance of early speech delay in children with autism and normal intelligence and implications for DSM-IV Asperger’s syndrome. *Autism* 5 (1).
- McConachie, H., Trandle, V., Hammal, D., & Le Couteur, A. (2005). A controlled trial of a training course for parents of children with suspected autism spectrum disorder. *J Pediatric*, 147(3), 335-340.
- McDonald, A.W., Cohen, J.D., Stenger, V.A., & Carter, C.S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*, 288, 1835-1838.
- McDougle, C. J., Scahill, L., Aman, M. G., McCracken, J. T., Tierney, E., Davies, M., Arnold, L. E., Posey, D. J., Martin, A., Ghuman, J. K., Shah, B., Chuang, S. Z., Swiezy, N. B., Gonzalez, N. M., Hollway, J., Koenig, K., McGough, J. J., Ritz, L. Vitiello, B. (2005). Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the autism network of the research units on pediatric

- psychopharmacology. *Am J Psychiatry*, 162(6), 1142-1148. doi: 10.1176/appi.ajp.162.6.1142
- McGonigle-Chalmers, M., Bodner, K., Fox-Pitt, A., & Nicholson, L. (2008). Size sequencing as a window on executive control in children with autism and Asperger's syndrome. *J Autism Dev Disord*, 38(7), 1382-1390. doi: 10.1007/s10803-007-0396-y
- McLaughlin, N. C., Paul, R. H., Grieve, S. M., Williams, L. M., Laidlaw, D., DiCarlo, M., Clark, C. R., Whelihan, W., Cohen, R. A., Whitford, T. J., Gordon, E. (2007). Diffusion tensor imaging of the corpus callosum: a cross-sectional study across the lifespan. *Int J Dev Neurosci*, 25(4), 215-221. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2007.03.008
- McLean, R. L., Johnson Harrison, A., Zimak, E., Joseph, R. M., & Morrow, E. M. (2014). Executive function in probands with autism with average IQ and their unaffected first-degree relatives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 53(9), 1001-1009. doi: 10.1016/j.jaac.2014.05.019
- Mengotti, P., D'Agostini, S., Terlevic, R., De Colle, C., Biasizzo, E., Londero, D., Ferro, A., Rambaldelli, G., Balestrieri, M., Zanini, S., Fabbro, F., Molteni, M., Brambilla, P. (2011). Altered white matter integrity and development in children with autism: a combined voxel-based morphometry and diffusion imaging study. *Brain Res Bull*, 84(2), 189-195. doi: 10.1016/j.brainresbull.2010.12.002
- Merchan-Naranjo, J., Mayoral, M., Rapado-Castro, M., Llorente, C., Boada, L., Arango, C., & Parellada, M. (2012). Estimation of the intelligence quotient using Wechsler Intelligence Scales in children and adolescents with Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord*, 42(1), 116-122. doi: 10.1007/s10803-011-1219-8
- Mesibow, GB., & Shea, V. (2010). The TEACCH program in the era of evidence-based practice. *J Autism Dev Disor*, 40, 570-579.
- Mesibow, GB., Shea, V., & Schopler, E. (2005). *The TEACCH approach to autism spectrum disorders*: New York: Springer.
- Mesulam, M.M. (1985). *Principles of behavioral neurology*. Philadelphia: Davis Company.
- Milward, C., Ferriter, M., & Calver, S. (2004). Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD003498.
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, 24, 167-202. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.167
- Miller, G.A., Galanter, E.G., & Pribram, K.H. (1960). *Plans and the structure of behavior*: New York: Holt, Rinehart and Winston.
- Minshew, N.J., Goldstein, G., Muenz, L. R., & Payton, J. B. (1992). Neuropsychological functioning in nonmentally retarded autistic individuals. *J Clin Exp Neuropsychol*, 14(5), 749-761.
- Minshew, N.J., Turner, C.A., & Goldstein, G. (2005). The application of short forms of the Wechsler Intelligence scales in adults and children with high functioning autism. *Journal of Autism Developmental Disorder*, 35(1), 45-52.
- Missar, C.D. , Gold, J.M., & Goldberg, T.E. (1994). WAIS-R short forms in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 12(3), 247-250.

- Miyake, A., & Friedman, N. P. (2012). The Nature and Organization of Individual Differences in Executive Functions: Four General Conclusions. *Curr Dir Psychol Sci*, 21(1), 8-14. doi: 10.1177/0963721411429458
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cogn Psychol*, 41(1), 49-100. doi: 10.1006/cogp.1999.0734
- Miyake, A., Friedman, N. P., Rettinger, D. A., Shah, P., & Hegarty, M. (2001). How are visuospatial working memory, executive functioning, and spatial abilities related? A latent-variable analysis. *J Exp Psychol Gen*, 130(4), 621-640.
- Monsell, S. (2003). Task switching. *Trends Cogn Sci*, 7(3), 134-140.
- Mori, S.W., Nagae-Poetscher, L.D., & Van Zijl, P.C. (2005). *MRI atlas of human white matter*. Amsterdam: Elsevier.
- Morris, R.G., Rowe, A., Fox, N., Feigenbaum, J.D., Miotto, E.C., & Howlin, P. (1999). Spatial working memory in Asperger's syndrome and in patients with focal frontal and temporal lobe lesions. *Brain Cognition* 41(1), 9-26.
- Morris, R.G., Rowe, A., Fox, N., Feigenbaum, J.D., Miotto, E.C., & Howlin, P. (1999). Spatial working memory in Asperger's syndrome and in patients with focal frontal and temporal lobe lesions. *Brain Cognition* 41(1), 9-26.
- Mosconi, M. W., Cody-Hazlett, H., Poe, M. D., Gerig, G., Gimpel-Smith, R., & Piven, J. (2009). Longitudinal study of amygdala volume and joint attention in 2- to 4-year-old children with autism. *Arch Gen Psychiatry*, 66(5), 509-516. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.19
- Mottron, L., Belleville, S., & Menard, E. (1999). Local bias in autistic subjects as evidenced by graphic tasks: perceptual hierarchization or working memory deficit? *J Child Psychol Psychiatry*, 40(5), 743-755.
- Mottron, L., Peretz, I., & Menard, E. (2000). Local and global processing of music in high-functioning persons with autism: beyond central coherence? *J Child Psychol Psychiatry*, 41(8), 1057-1065.
- Mulas, F., Ros-Cervera, G., Millá, M.G., Etchepareborda, M.C., Abad, L., & Téllez de Meneses, M. (2010). Modelos de intervención en niños con autismo. *Revde Neurol*, 50(3), S77-S84.
- Muñoz, J.M.C., & Tirapu, J.U. . (2004). Rehabilitación de las funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*, 38, 656-663
- Myers, S.M., & Jonson, C.P. (2007). Council an Children With Disabilities. Management of Children With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics* 2007; 120: . 1162-1182.
- Nagy, Z., Westerberg, H., & Klingberg, T. (2004). Maturation of white matter is associated with the development of cognitive functions during childhood. *J Cogn Neurosci*, 16(7), 1227-1233. doi: 10.1162/0898929041920441
- Nakahachi, T., Iwase, M., Takahashi, H., Honaga, E., Sekiyama, R., Ukai, S., Ishii, R., Ishigami, W., Kajimoto, O., Yamashita, K., Hashimoto, R., Tanii, H., Shimizu, A., Takeda, M. (2006). Discrepancy of performance among working memory-related tasks in autism spectrum disorders was caused by task characteristics, apart from

- working memory, which could interfere with task execution. *Psychiatry Clinical Neuroscience*, 60(3), 312-318.
- Narzisi, A., Muratori, F., Calderoni, S., Fabbro, F., & Urgesi, C. (2013). Neuropsychological profile in high functioning autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*, 43(8), 1895-1909. doi: 10.1007/s10803-012-1736-0
- Newell, A. , & Simon, H.A. (1972). *Human problem solving*: Englewood Cliffs (NJ): Prentice Hall.
- Nie, J., Guo, L., Li, K., Wang, Y., Chen, G., Li, L., . Chen, H., Deng, F., Jiang, X., Zhang, T., Huang, L., Faraco, C., Zhang, D., Guo, C., Yap, P. T., Hu, X., Li, G., Lv, J., Yuan, Y., Zhu, D., Han, J., Sabatinelli, D., Zhao, Q., Miller, L. S., Xu, B., Shen, P., Platt, S., Shen, D., Hu, X., Liu, T. (2012). Axonal fiber terminations concentrate on gyri. *Cereb Cortex*, 22(12), 2831-2839. doi: 10.1093/cercor/bhr361
- Nielson, K. A., Langenecker, S. A., & Garavan, H. (2002). Differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control across the adult life span. *Psychol Aging*, 17(1), 56-71.
- Nigg, J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychol Bull*, 126(2), 220-246.
- Nitkunan, A., Barrick, T. R., Charlton, R. A., Clark, C. A., & Markus, H. S. (2008). Multimodal MRI in cerebral small vessel disease: its relationship with cognition and sensitivity to change over time. *Stroke*, 39(7), 1999-2005. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.507475
- Nordahl, C. W., Dierker, D., Mostafavi, I., Schumann, C. M., Rivera, S. M., Amaral, D. G., & Van Essen, D. C. (2007). Cortical folding abnormalities in autism revealed by surface-based morphometry. *J Neurosci*, 27(43), 11725-11735. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0777-07.2007
- Norman, D.A., & Shallice, T. (1980). *Attention to action. Willed and automatic control of behavior*: University of California. San Diego. CHIP Report 99.
- Norman, D.A., & Shallice, T. (1986). Attention to action. In Davidson, R.J., Schwartz, G.E., & Shapiro, D. (Eds.). *Consciousness and self-regulation*: New York: Plenum Press.
- Nydén, A., Gillbert, C., Hjelmkist, E., & Heiman, M. (1999). Executive Function/Attention Deficits in Boys with Asperger Syndrome, Attention Disorder and Reading/Writing Disorder. *Autism*, 2, 213-228.
- Oberauer, K., Schulze, R., Wilhelm, O., & Suss, H. M. (2005). Working memory and intelligence--their correlation and their relation: comment on Ackerman, Beier, and Boyle (2005). *Psychol Bull*, 131(1), 61-65; author reply 72-65. doi: 10.1037/0033-2909.131.1.61
- Obonsawin, M. C., Crawford, J. R., Page, J., Chalmers, P., Cochrane, R., & Low, G. (2002). Performance on tests of frontal lobe function reflect general intellectual ability. *Neuropsychologia*, 40(7), 970-977.
- Oliveras-Rentas, R. E., Kenworthy, L., Roberson, R. B., 3rd, Martin, A., & Wallace, G. L. (2012). WISC-IV profile in high-functioning autism spectrum disorders: impaired processing speed is associated with increased autism communication symptoms and

- decreased adaptive communication abilities. *J Autism Dev Disord*, 42(5), 655-664. doi: 10.1007/s10803-011-1289-7
- Organización Mundial de la Salud. (2001). Clasificación internacional del funcionamiento de la discapacidad y de la salud. CIF. Madrid. Ministerio de Trabajo y Asuntos sociales, instituto de Migraciones y Servicios Sociales.
- Owen, R., Sikich, L., Marcus, R. N., Corey-Lisle, P., Manos, G., McQuade, R. D., Carson, W. H., Findling, R. L. (2009). Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*, 124(6), 1533-1540. doi: 10.1542/peds.2008-3782
- Ozonoff S. (1995). Reliability and validity of the Wisconsin Card Sorting Test. *neuropsychology*, 9, 491-500.
- Ozonoff S, Strayer DL, McMahon WM, Filloux F. (1994). Executive function abilities in autism and Tourette syndrome: an information processing approach. *Journal of Child Psychol and Psychiatry*, Sep;35(6), 1015-1032.
- Ozonoff, S., Pennington, B. F., & Rogers, S. J. (1991). Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *J Child Psychol Psychiatry*, 32(7), 1081-1105.
- Ozonoff, S., Rogers, S. J., & Pennington, B. F. (1991). Asperger's syndrome: evidence of an empirical distinction from high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry*, 32(7), 1107-1122.
- Ozonoff, S., & Strayer, D.L. (2001). Further evidence of intact working memory in autism. *Journal of Autism Developmental Disorder*, 31(3), 257-263.
- Ozonoff, S., & Strayer, DL. (2001). Further evidence of intact working memory in autism. *Journal of Autism Developmental Disorder*, 31(3), 257-263.
- Paloscia, C., Baglioni, V., Alessandrelli, R., Rosa, C., Guerini, R., Aceti, F., & Pasini, A. (2013). [Executive function deficits in ADHD and Asperger syndrome]. *Riv Psichiatr*, 48(6), 441-447. doi: 10.1708/1379.15338
- Paolo, A.M.; Ryan, J.J. (1991). Application of WAIS-R short forms to persons 75 years of age and older. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 9, 345-352.
- Papazian, O., Alfonso, I., & Luzondo, R. J. (2006). Trastornos de las funciones ejecutivas. *Rev Neurol*, 42 Suppl 3, S45-50.
- Parellada, M., Moreno, C., Mac-Dowell, K., Leza, J. C., Giraldez, M., Bailon, C., Castro, C., Miranda-Azpiazu, P., Fraguas, D., Arango, C. (2012). Plasma antioxidant capacity is reduced in Asperger syndrome. *J Psychiatr Res*, 46(3), 394-401. doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.10.004
- Paul, L. K., Corsello, C., Kennedy, D. P., & Adolphs, R. (2014). Agenesis of the corpus callosum and autism: a comprehensive comparison. *Brain*, 137(Pt 6), 1813-1829. doi: 10.1093/brain/awu070
- Pelegri n, C., & Tirapu, J. (1995). Neuropsiquiatr a del daño prefrontal traum tico. *Monograf as de psiquiatría*, 7, 11-21.
- Pennington BF, Ozonoff S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of Child Psychol and Psychiatry* 37(1), 51-87.

- Petrides, M. (1996). Specialized systems for the processing of mnemonic information within the primate frontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 351(1346), 1455-1461; discussion 1461-1452. doi: 10.1098/rstb.1996.0130
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci*, 13, 25-42. doi: 10.1146/annurev.ne.13.030190.000325
- Posner, M.I. (1978). *Chronometric explorations of mind*: Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Posner, M.I. (1980). Orienting of attention. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 32, 23-25.
- Posner, M.I. , & Dehaene, S. . (1994). Attentional networks. *Trends in neuroscience*, 17, 75-79.
- Posner, M.I., & Cohen, Y. (1984). Components of visula orienting *IN H. Bouma and D.G. Bouwhuis (Eds). Attention and Performance* (pp. 531-556): Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Posner, M.I., & Digirolamo, G.J. (1998). Executive attention: Conflict, target detection and cognitive control *In R. Parasurama (Ed.). The attentive brain* (pp. 401-424): Cambridge: MIT Press.
- Posner, M.I., Kelen, R., Summers, J., & Buggie, S. (1973). On the selection of signals. *Memory and Cognition*, 1, 2-12.
- Posner, M.I., Petersen, S.E., Fox, PT., & Raichle, M.E. (1988). Localization of cognitive operations in the human brain. *Science*, 240, 1627-1631.
- Posner, M.I., & Rothbart, M.K. (1991). Attentional mechanism and conscious experience. En A.D. Milner y M.D. Rugg (Eds) *The neuropsychology of consciousness*. (pp. 91-112): London: Academic Press.
- Prior, M., & Hoffmann, W. (1990). Brief report: neuropsychological testing of autistic children through an exploration with frontal lobe tests. *J Autism Dev Disord*, 20(4), 581-590.
- Prior, M., Leekam, S., Ong, B., Eisenmajer, R., Wing, L., Gould, J., & Dowe, D. (1998). Are there subgroups within the autistic spectrum? A cluster analysis of a group of children with autistic spectrum disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 39, 893-902.
- Prizant, BM., Wetherby, AM., Rubin, E., Laurent, AC., & Rydell, PJ. (2006). *The SCERTS model. A comprehensive educational approach for children with autism spectrum disorders, Program planning and intervention*: Baltimore: Paul H. Bookes.
- Rapin, I., & Allen, D. (1983). Neuropsychology of language, Reading, and spelling. In U. Kirk (Ed.), *Developmental language disorders: nosologic considerations*. (pp. 155-184): New York: Academic Press.
- Raznahan, A., Shaw, P., Lalonde, F., Stockman, M., Wallace, G. L., Greenstein, D., Clasen, L., Gogtay, N., Giedd, J. N. (2011). How does your cortex grow? *J Neurosci*, 31(19), 7174-7177. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0054-11.2011
- Rebollo, M. A., & Montiel, S. (2006). [Attention and the executive functions]. *Rev Neurol*, 42 Suppl 2, S3-7.
- Regis, J., Mangin, J. F., Ochiai, T., Frouin, V., Riviere, D., Cachia, A., Tamura, M., Samson, Y. (2005). "Sulcal root" generic model: a hypothesis to overcome the variability of the human cortex folding patterns. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 45(1), 1-17.

- Reitan, R.M. (1959). Validity of the trail making test as an indication of organic brain damage. *Perceptual Motor Skills*, 8, 271–276.
- Reitan, R.M. (1985). Relationships between measures of brain functions and general intelligence. *J Clin Psychol*, 41(2), 245-253.
- Renner, P., Klinger, L.G., & Klinger, M. (2000). Implicit and explicit memory in autism: is autism an amnesic disorder? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30(1), 3-14.
- Resnick, L., Levine, J., & Teasley, S.D. (1991). *Perspective on socially shared cognition. Washington, DC: American Psychology Association.*
- Resnick, R., & Entin, A. (1971). Is an abbreviated form of the WISC valid for Afro-American children? *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 36(1), 97-99.
- Reynolds, C.R., Wilson, V.L., & Clark, P.L. (1983). A four-subtest short form of the WAIS-R for clinical screening. *Clin neuropsychol*, 5, 111-116.
- Richardson, F. M., & Price, C. J. (2009). Structural MRI studies of language function in the undamaged brain. *Brain Struct Funct*, 213(6), 511-523. doi: 10.1007/s00429-009-0211-y
- Rinehart, N.J., Bradshaw, J.L., Brereton, A.V., & Tongue, B.J. (2002). Lateralization in individuals with high-functioning autism and Asperger's Disorder: A frontoestriatal model. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 32(4), 321-332.
- Robinson, S., Goddard, L., Dritschel, B., Wisley, M., & Howlin, P. (2009). Executive functions in children with autism spectrum disorders. *Brain Cogn*, 71(3), 362-368. doi: 10.1016/j.bandc.2009.06.007
- Rogers, S.J., & Dawson, G. (2010). *early Start Denver Model for young children with autism. Promoting language, learning, and engagement*: New York: Guilford Press.
- Rosenthal, M., Wallace, G. L., Lawson, R., Wills, M. C., Dixon, E., Yerys, B. E., & Kenworthy, L. (2013). Impairments in real-world executive function increase from childhood to adolescence in autism spectrum disorders. *Neuropsychology*, 27(1), 13-18. doi: 10.1037/a0031299
- Rosselli, M. , Jurado, M.B., & Matute, E. (2008). Las funciones ejecutivas a través de la vida. *Revista neuropsicología, neuropsiquiatría y neurociencias*, 8(1), 23-46.
- Rourke, B., & Tsatsanis, K. (2000). *Nonverbal Learning Disabilities and Asperger Syndrome* (A. Klin, F.R. Volkmar y S. Sparrow ed.). New York: Guilford Press.
- Rourke., B. (1989). *Nonverbal learning disabilities: the syndrome and the model*. New York: Guilford Press.
- Rowe, G., Valderrama, S., Hasher, L., & Lenartowicz, A. (2006). Attentional disregulation: a benefit for implicit memory. *Psychol Aging*, 21(4), 826-830. doi: 10.1037/0882-7974.21.4.826
- Rugg-Gunn, F. J., Symms, M. R., Barker, G. J., Greenwood, R., & Duncan, J. S. (2001). Diffusion imaging shows abnormalities after blunt head trauma when conventional magnetic resonance imaging is normal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70(4), 530-533.

- Rumsey, J. M., & Hamburger, S. D. (1988). Neuropsychological findings in high-functioning men with infantile autism, residual state. *J Clin Exp Neuropsychol*, 10(2), 201-221. doi: 10.1080/01688638808408236
- Russel, J. (1997). *Autism as an executive disorder*. Oxford: Oxford University Press.
- Russell, J., Jarrold, C., & Henry, L. (1996). Working memory in children with autism and with moderate learning difficulties. *J Child Psychol Psychiatry*, 37(6), 673-686.
- Russo, N., Flanagan, T., Iarocci, G., Berringer, D., Zelazo, P. D., & Burack, J. A. (2007). Deconstructing executive deficits among persons with autism: implications for cognitive neuroscience. *Brain Cogn*, 65(1), 77-86. doi: S0278-2626(07)00064-4 [pii]
- 10.1016/j.bandc.2006.04.007
- Rutter, M. (1972). Childhood schizophrenia reconsidered. *J Autism Child Schizophr*, 2, 315-337.
- Sachse, M., Schlitt, S., Hainz, D., Ciaramidaro, A., Schirman, S., Walter, H., Poustka, F., Bolte, S., Freitag, C. M. (2013). Executive and visuo-motor function in adolescents and adults with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*, 43(5), 1222-1235. doi: 10.1007/s10803-012-1668-8
- Salgado-Pineda, P., & Vendrell, P. (2004). La imagen por resonancia magnética en el estudio de la esquizofrenia. *Anales de Psicología* 20(2), 261-272.
- Salovey, P., & Mayer, J.D. (1990). Emotional intelligence: imagination, cognition and personality (pp. 185-211). New York: Basic Books.
- Salovey, P., Mayer, J.D., & Caruso, D. (2002). "The positive psychology of emotional intelligence". En C.R. Snyder y S.J. Lopez (Eds.) *The handbook of positive psychology* (pp. 159-171): New York: Oxford University Press.
- Sánchez-Carpintero, R., & Narbona, J. (2004). El sistema ejecutivo y las lesiones frontales en el niño. *Revista de neurología*, 39(2), 188-191.
- Sandall, S., Hemmerter, M., Smith, B., & McLean, M. (2005). *DEC recommended practices: a comprehensive guide for practical application in early intervention/early childhood special education*: Longmont, CO: Sopris West.
- Sanderson, C., & Allen, M. L. (2013). The specificity of inhibitory impairments in autism and their relation to ADHD-type symptoms. *J Autism Dev Disord*, 43(5), 1065-1079. doi: 10.1007/s10803-012-1650-5
- Saver, J., & Damasio, A. R. (1991). Preserved access and processing of social knowledge in a patient with acquire sociopathy due to ventromedial frontal damage. *Neuropsychologia*, 29, 1241-1249.
- Schaer, M., Ottet, M. C., Scariati, E., Dukes, D., Franchini, M., Eliez, S., & Glaser, B. (2013). Decreased frontal gyrification correlates with altered connectivity in children with autism. *Front Hum Neurosci*, 7, 750. doi: 10.3389/fnhum.2013.00750
- Schopler, E., & Mesibov, G. B. (1998). *Asperger syndrome or high-functioning autism?* New York: Plenum Press.
- Schumann, C. M., Bloss, C. S., Barnes, C. C., Wideman, G. M., Carper, R. A., Akshoomoff, N., Pierce, K., Hagler, D., Schork, N., Lord, C., Courchesne, E. (2010). Longitudinal magnetic resonance imaging study of cortical development

- through early childhood in autism. *J Neurosci*, 30(12), 4419-4427. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5714-09.2010
- Seisdedos, N., Corral, S., Cordero, A., De la Cruz, M^a. V^a., Hernández, M^a. V^a., & Pereña, J. (1999a). *Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos-III. Manual de Aplicación y Corrección*. Madrid.
- Seisdedos, N., Corral, S., Cordero, A., De la Cruz, M^a. V^a., Hernández, M^a. V^a., & Pereña, J. (1999b). *Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos-III. Manual Técnico*. Madrid.
- Semrud-Clikeman, M., Walkowiak, J., Wilkinson, A., & Butcher, B. (2010). Executive functioning in children with Asperger syndrome, ADHD-combined type, ADHD-predominately inattentive type, and controls. *J Autism Dev Disord*, 40(8), 1017-1027. doi: 10.1007/s10803-010-0951-9
- Servera-Barceló, M. (2005). Modelo de autorregulación de Barkley aplicado al trastorno por déficit de atención con hiperactividad: Una revisión. *Revista de Neurología*, 40, 358-368).
- Shallice, T., & Burgess, P.W. (1996). The domain of supervisory processes and temporal organization of behaviour. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 351, 1405-1411.
- Shallice, T. & Warrington, E.K. (1970). Independent functioning of the verbal memories stores: A neuropsychological study. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 22, 261-273
- Shattuck, P. T. (2006). The contribution of diagnostic substitution to the growing administrative prevalence of autism in US special education. *Pediatrics*, 117(4), 1028-1037. doi: 10.1542/peds.2005-1516
- Shattuck, P. T., Grosse, S., Parish, S., & Bier, D. (2009). Utilization of a Medicaid-funded intervention for children with autism. *Psychiatr Serv*, 60(4), 549-552. doi: 10.1176/appi.ps.60.4.549
- Sholberg, M.M., & Mateer, C.A. (1989). Remediation of executive functions impairments. In Sholberg MM, Mateer CA, eds *Introduction to cognitive rehabilitation* (pp. 232-263). New York: Guilford Press.
- Sholberg, M.M., & Mateer, C.A. (1989). Introduction to cognitive rehabilitation. New York: The Guilford Press.
- Sholberg, M.M., Mateer, C.A., & Stuss, D.T. (1993). Contemporary approaches to the management of executive control dysfunction. *J Head Trauma Rehabil* 8, 45-58.
- Shoop, L.H., Columbia, M.O., Herrman, T.D., Johnstone, B., Callahan, C.D., & Roudebush, I.S. (2001). Two abbreviated versions of Wechsler Adult Intelligence Scale-III: Validation among person with traumatic brain injury. *Rehabilitation Psychology*, 46(3), 279-287.
- Shukla, D. K., Keehn, B., Lincoln, A. J., & Muller, R. A. (2010). White matter compromise of callosal and subcortical fiber tracts in children with autism spectrum disorder: a diffusion tensor imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 49(12), 1269-1278, 1278 e1261-1262. doi: 10.1016/j.jaac.2010.08.018
- Shukla, D. K., Keehn, B., & Muller, R. A. (2011). Tract-specific analyses of diffusion tensor imaging show widespread white matter compromise in autism spectrum

- disorder. *J Child Psychol Psychiatry*, 52(3), 286-295. doi: 10.1111/j.1469-7610.2010.02342.x
- Siegel, D., Minshewy, N., & Goldstein, G. (1996). Wechsler IQ profiles in diagnosis of high-functioning autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 26(4), 389-406.
- Silverstein, A. B. (1990). Short forms of individual intelligence test. *Psychological Assessment*, 2, 3-11.
- Silverstein, A.B. (1982). Two- and four-subtest short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. *J Consult Clin Psychol*, 50, 415-418.
- Silverstein, A.B. (1985). An appraisal of three criteria for evaluating the usefulness of WAIS-R short forms. *Journal of Clinical Psychology*, 41, 676-680.
- Sinzig, J., Morsch, D., Bruning, N., Schmidt, M. H., & Lehmkuhl, G. (2008). Inhibition, flexibility, working memory and planning in autism spectrum disorders with and without comorbid ADHD-symptoms. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, 2(1), 4. doi: 1753-2000-2-4 [pii]
- 10.1186/1753-2000-2-4
- Smith, C. D., Snowdon, D. A., Wang, H., & Markesbery, W. R. (2000). White matter volumes and periventricular white matter hyperintensities in aging and dementia. *Neurology*, 54(4), 838-842.
- Smith, I. (2000). Motor functioning in Asperger syndrome. In A. Klin, F.R. Volkmar & S. Sparrow (Eds.), *Asperger syndrome* (pp. 97-124). Nueva York: Guilford Press.
- Song, S. K., Sun, S. W., Ju, W. K., Lin, S. J., Cross, A. H., & Neufeld, A. H. (2003). Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage*, 20(3), 1714-1722.
- Song, S. K., Sun, S. W., Ramsbottom, M. J., Chang, C., Russell, J., & Cross, A. H. (2002). Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*, 17(3), 1429-1436.
- Song, S. K., Yoshino, J., Le, T. Q., Lin, S. J., Sun, S. W., Cross, A. H., & Armstrong, R. C. (2005). Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage*, 26(1), 132-140. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.01.028
- Soprano, A.M. (2003). Evaluación de las funciones ejecutivas en el niño. *Revista de Neurología*, 37 (1), 44-50.
- Spearman, C. (1927). *The abilities of man: their nature and measurement*. New York: Macmillan.
- Spek, A., Schatorje, T., Scholte, E., & van Berckelaer-Onnes, I. (2009). Verbal fluency in adults with high functioning autism or Asperger syndrome. *Neuropsychologia*, 47(3), 652-656. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.11.015
- Spek, A.A., Scholte, E. M., & van Berckelaer-Onnes, I. A. (2008). Brief report: The use of WAIS-III in adults with HFA and Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord*, 38(4), 782-787. doi: 10.1007/s10803-007-0446-5
- Spiro, R., & Jehng, J. (1990). Cognitive Flexibility, random access instruction and hypertext: Theory and technology for the nonlinear and multi-dimensional traversal of complex subject matter. In D. Nix & R. Spiro (Eds.), *The "Handy Project"*. New

- Directions in Multimedia Instruction* (pp. 163-205). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Spiro, R., Vispoel, W., Schmitz, J., Samarapungavan, A., & Boerger, A. . (1987). Knowledge Acquisition for Application: Cognitive Flexibility and Transfer in Complex Content Domains. In B. Britton & S. Glynn (Eds.), *Executive Control in Processes in Reading* (pp. 177-199). New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- Spreend, O., & Strauss, E. (1998). *Wechsler Intelligence Test. In a Compendium of neuropsychological test: Administration, norms, and commentary*. New York: Oxford University Press, Oxford.
- Steele, S. D., Minshew, N. J., Luna, B., & Sweeney, J. A. (2007). Spatial working memory deficits in autism. *J Autism Dev Disord*, 37(4), 605-612. doi: 10.1007/s10803-006-0202-2
- Sternberg , R. (1985). *Beyond IQ*. New York: Cambridge University Press.
- Stoner, R., Chow, M. L., Boyle, M. P., Sunkin, S. M., Mouton, P. R., Roy, S., Wynshaw-Boris, A., Colamarino, S. A., Lein, E. S., Courchesne, E. (2014). Patches of disorganization in the neocortex of children with autism. *N Engl J Med*, 370(13), 1209-1219. doi: 10.1056/NEJMoa1307491
- Strain, PS., & Bovey, EH. (2011). Randomized, controlled trial of the LEAP model of early intervention for young children with autism spectrum disorders. *Topics Early Child Spec Educ*, 31, 133-154.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, 18, 643-662.
- Stuss, D. T. (1992). Biological and psychological development of executive functions. *Brain Cogn*, 20(1), 8-23.
- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychol Res*, 63(3-4), 289-298.
- Stuss, D.T. (1994). *Self, awareness and the frontal lobes: a neuropsychological perspective*. In Goethaals GR, Strauss J, eds. *The self: an interdisciplinary approach*. New York: Springer-Verlag.
- Stuss, D.T., & Benson, D.F. (1984). Neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychol Bulletin* 95, 3-28.
- Stuss, D.T., & Benson, D.F. (1986). *The frontal lobes*: New York: Raven Press.
- Stuss, D.T., & Benson, D.F. (1995). The Frontal Lobes and Executive Functions: An overview of operational definitions, theory and assessment. *Program and abstracts, 5th Nordic Meeting in Neuropsychology, Uppsala*.
- Sundaram, S. K., Kumar, A., Makki, M. I., Behen, M. E., Chugani, H. T., & Chugani, D. C. (2008). Diffusion tensor imaging of frontal lobe in autism spectrum disorder. *Cereb Cortex*, 18(11), 2659-2665. doi: 10.1093/cercor/bhn031
- Süß, H., Oberauer, K., Wittmann, W., Wilhelm, O., & Schulze, R. (2002). Working memory capacity explains reasoning ability –and a little bit more. *Intelligence* 34, 97-107.
- Szatmari, P., Bartolucci, G., Bremner, R.S., Bond, S., & Rich, S. (1998). Differential diagnosis of Asperger syndrome. In GB. Mesibov y L. Kuncce E. Scholer (Ed.),

- Asperger Syndrome or High-functioning autism?* (pp. 61-74). Nueva York: Guilford Press.
- Szatmari, P., Bartolucci, G., Bremner, R.S., Bond, S., & Rich, S. (1989). A follow-up study of high-functioning autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 19, 213-226.
- Szatmari, P., Tuff, L., Allen, M., Finlayson, J., & Bartolucci, G. (1990). Asperger's syndrome and autism: Neurocognitive aspects. *Journal of the American Academy of Child and Adolescents Psychiatry*, 29 (1), 130-136.
- Takahashi, M., Hackney, D. B., Zhang, G., Wehrli, S. L., Wright, A. C., O'Brien, W. T., Uematsu, H., Wehrli, F. W., Selzer, M. E. (2002). Magnetic resonance microimaging of intraaxonal water diffusion in live excised lamprey spinal cord. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(25), 16192-16196. doi: 10.1073/pnas.252249999
- Tantam, D. (1988). Annotation Asperger's Syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 29, 245-255.
- Tantam, D. (2000). Adolescence and adulthood of individuals with Asperger syndrome. In A. Klin, F.R. Volkmar & S. Sparrow (Eds.), *Asperger syndrome* (pp. 367-399.). Nueva York: Guildford Press.
- Terman, M.L. (1975). *The measurement of intelligence*. New York: Amo Press
- Terman., LM, & Merrill., MD. (1937). *Measuring intelligence: A guide to the administration of the new revised Stanford-Binet tests of intelligence*. Riverside textbooks in education: Boston (MA): Houghton Mifflin.
- Thomas, C., Humphreys, K., Jung, K. J., Minshew, N., & Behrmann, M. (2011). The anatomy of the callosal and visual-association pathways in high-functioning autism: a DTI tractography study. *Cortex*, 47(7), 863-873. doi: 10.1016/j.cortex.2010.07.006
- Thorndike, E.L. (1920). Intelligence and its uses. *Harper's Magazine*, 140, 227-235.
- Thurstone, L.L. (1924). *The nature of intelligence*. New York: Harcourt Brace.
- Thurstone, L.L. (1938). *Primary mental habilities*. Chicago: University of Chicago Press.
- Tirapu-Ustárrroz, J., García-Molina, A., Luna-Lario, P., Roig-Rovira, T., & Pelegrín-Valero, C. (2008a). Modelos de funciones y control ejecutivo (I). *Revista de Neurología* 46, 684-692.
- Tirapu-Ustárrroz, J., García-Molina, A., Luna-Lario, P., Roig-Rovira, T., & Pelegrín-Valero, C. (2008b). Modelos de funciones y control ejecutivo (II). *Revista de Neurología* 46, 742-750.
- Tirapu, J.U., Muñoz, J.M.C., & Pelegrín, C.V. (2002). Funciones ejecutivas: necesidad de una integración conceptual. *Revista de Neurología*, 34, 673-685.
- Tonge, B. J., Brereton, A. V., Gray, K. M., & Einfeld, S. L. (1999). Behavioural and emotional disturbance in highfunctioning autism and Asperger syndrome. *Autism*, 3, 117- 130.
- Toro, R., Perron, M., Pike, B., Richer, L., Veillette, S., Pausova, Z., & Paus, T. (2008). Brain size and folding of the human cerebral cortex. *Cereb Cortex*, 18(10), 2352-2357. doi: 10.1093/cercor/bhm261

- Tournier, J. D., Mori, S., & Leemans, A. (2011). Diffusion tensor imaging and beyond. *Magn Reson Med*, 65(6), 1532-1556. doi: 10.1002/mrm.22924
- Travers, B. G., Adluru, N., Ennis, C., Tromp do, P. M., Destiche, D., Doran, S., Bigler, E. D., Lange, N., Lainhart, J. E., Alexander, A. L. (2012). Diffusion tensor imaging in autism spectrum disorder: a review. *Autism Res*, 5(5), 289-313. doi: 10.1002/aur.1243
- Troyb, E., Orinstein, A., Tyson, K., Helt, M., Eigsti, I. M., Stevens, M., & Fein, D. (2014). Academic abilities in children and adolescents with a history of autism spectrum disorders who have achieved optimal outcomes. *Autism*, 18(3), 233-243. doi: 10.1177/1362361312473519
- Troyb, E., Rosenthal, M., Eigsti, I. M., Kelley, E., Tyson, K., Orinstein, A., Barton, M., Fein, D. (2014). Executive functioning in individuals with a history of ASDs who have achieved optimal outcomes. *Child Neuropsychol*, 20(4), 378-397. doi: 10.1080/09297049.2013.799644
- Ulay, H. T., & Ertugrul, A. (2009). [Neuroimaging findings in autism: a brief review]. *Turk Psikiyatri Derg*, 20(2), 164-174.
- Unsworth, N., & Engle, R. W. (2007). On the division of short-term and working memory: an examination of simple and complex span and their relation to higher order abilities. *Psychol Bull*, 133(6), 1038-1066. doi: 10.1037/0033-2909.133.6.1038
- Urgesi, C., Campanella, F., & Fabbro, F. (2011). *NEPSY-II, Contributo alla Taratura Italiana*. Firenze: Giunti OS.
- Van den Bergh, S. F., Scheeren, A. M., Begeer, S., Koot, H. M., & Geurts, H. M. (2014). Age related differences of executive functioning problems in everyday life of children and adolescents in the autism spectrum. *J Autism Dev Disord*, 44(8), 1959-1971. doi: 10.1007/s10803-014-2071-4
- Van Essen, D. C. (1997). A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *Nature*, 385(6614), 313-318. doi: 10.1038/385313a0
- Van Eylen, L., Boets, B., Steyaert, J., Wagemans, J., & Noens, I. (2015). Executive functioning in autism spectrum disorders: influence of task and sample characteristics and relation to symptom severity. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. doi: 10.1007/s00787-015-0689-1
- Vandekar, S. N., Shinohara, R. T., Raznahan, A., Roalf, D. R., Ross, M., DeLeo, N., . . . Satterthwaite, T. D. (2015). Topologically dissociable patterns of development of the human cerebral cortex. *J Neurosci*, 35(2), 599-609. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3628-14.2015
- Veenstra, B., Van Gemert, PLC., & Van der Meulen, BF. (2012). Distinguishing and improving mouse behavior with educational computer games in young children with autistic spectrum disorder or attention deficit/hyperactivity disorder: an executive function-based interpretation. *Mind Brain Educ* 6, 27-40.
- Verdejo, A G., & Bechara, A. (2010). Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Psicothema*, 22, 227-235.
- Verhoeven, J. S., De Cock, P., Lagae, L., & Sunaert, S. (2010). Neuroimaging of autism. *Neuroradiology*, 52(1), 3-14. doi: 10.1007/s00234-009-0583-y

- Verté, S., Geurts, H.M., Roeyers, H., Oosterlaan, J., & Sergeant, J.A. (2006). Executive functioning in children with an Autism Spectrum Disorder: can we differentiate within the spectrum? *Journal of Autism Developmental Disorder*, 36(3), 351-372.
- Vivanti, G., Hudry, K., Trembath, D., Barbaro, J., Richdale, A., & Dissanayake, C. . (2013). Towards the DSM 5 criteria for Autism: clinical, cultural and research implications. *Australian Psychologist*, 48, 258-261.
- Vivanti, G., & Vivanti, DP. (2013). New criteria for diagnosing autism under DSM-5. *Unik autism europe*, 60, 8-10.
- Volkmar, F.R., & Klin, A. (2000). Diagnostic Issues in Asperger SYndrome. In A. Klin, F.R. Volkmar & S. Sparrow. (Eds.), *Asperger Syndrome* Nueva York: Guildford Press.
- Volkmar, F.R., Klin, A., Siege, B., Szatari, P., Lord, C., Campbell, M., . . . , Towbin. K. (1994). DSM-IV Autism/Pervasive Developmental Disorder Field Trial. *American Journal of Psychiatry*, 151, 1361-1367.
- Volkmar., F, Siegel, M., Woodbury-Smith, M., King, B., McCracken, J., & (CQI), American Academy of Child Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues. (2014). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Psychiatry*, 53(2), 237-257.
- Volkmar., FR, & Reichow., B. (2013). Autism in DSM-5: progress and challenges. *Mol Autism*, 4(1), 13. doi: 10.1186/2040-2392-4-13
- Vygotski, L. (1978). *Mind in society*. In: M. Cole (comp.). Cambridge: Harvard University Press.
- Wallace, G. L., Robustelli, B., Dankner, N., Kenworthy, L., Giedd, J. N., & Martin, A. (2013). Increased gyrification, but comparable surface area in adolescents with autism spectrum disorders. *Brain*, 136(Pt 6), 1956-1967. doi: 10.1093/brain/awt106
- Ward, L.C. (1990). Prediction of Verbal, Performance and Full Scale IQs from seven subtests of the WAIS-R. *J Clin Psychol*, 46, 436-440.
- Was, C. A. (2007). Further evidence that not all executive functions are equal. *Adv Cogn Psychol*, 3(3), 399-407. doi: 10.2478/v10053-008-0004-5
- Wazana, A., Bresnahan, M., & Kline, J. (2007). The autism epidemic: fact or artifact? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46(6), 721-730. doi: 10.1097/chi.0b013e31804a7f3b
- Wecker, NS., kramer, JH., Hallam, BJ., & Delis, DC. (2005). Mental flexibility: Age effects on switching. *Neuropsychology*, 19, 345-352.
- Wechsler, D. (2003). *WISC-IV technical and interpretive manual*. SanAntonio,TX. Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (2008). *WAIS-IV. Escala de Inteligencia de wechsler para Adultos-IV. Manual Técnico y de interpretación*. Madrid: Pearson.
- Wechsler., D. (1944). *The measurement of adult intelligence (3rd ed.)*. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Weintraub, K. (2011). The prevalence puzzle: Autism counts. *Nature*, 479(7371), 22-24. doi: 10.1038/479022a

- Welsh, M., Pennington, B., & Groisser, D. (1991). A normative developmental study of executive function: A window on prefrontal function in children. *Development Neuropsychology*, 7, 131-149.
- Weschler, D. (1997). *WAIS-III, Weschler Adult Intelligence Scale- Third Edition. Administration and Scoring Manual*. San Antonio, TX, USA.
- Weschler., D. (1974). *Wechsler Intelligence Scale for Children* (Revised Edition ed.). New York: The Psychological Corporation.
- Weschler., D. (1997). *Weschler Adult Intelligence Scale* (Third edition ed.). New York: The Psychological Corporation.
- White, T., Su, S., Schmidt, M., Kao, C. Y., & Sapiro, G. (2010). The development of gyrification in childhood and adolescence. *Brain Cogn*, 72(1), 36-45. doi: 10.1016/j.bandc.2009.10.009
- Williams, D. L., Goldstein, G., Carpenter, P. A., & Minshew, N. J. (2005). Verbal and spatial working memory in autism. *J Autism Dev Disord*, 35(6), 747-756. doi: 10.1007/s10803-005-0021-x
- Williams, D. L., Goldstein, G., & Minshew, N. J. (2006). The profile of memory function in children with autism. *Neuropsychology*, 20(1), 21-29. doi: 2006-01440-003 [pii] 10.1037/0894-4105.20.1.21
- Williams, D.L., Goldstein, G., & Minshew, N.J. (2006). The profile of memory function in children with autism. *Neuropsychology*, 20, 21–29.
- Williams, E. L., El-Baz, A., Nitzken, M., Switala, A. E., & Casanova, M. F. (2012). Spherical harmonic analysis of cortical complexity in autism and dyslexia. *Transl Neurosci*, 3(1), 36-40. doi: 10.2478/s13380-012-0008-y
- Williams, K., Glasson, E. J., Wray, J., Tuck, M., Helmer, M., Bower, C. I., & Mellis, C. M. (2005). Incidence of autism spectrum disorders in children in two Australian states. *Med J Aust*, 182(3), 108-111.
- Wing, L. (1981). Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychological Medicine*, 11, 115-129.
- Wing, L., & Gould, J. (1979). Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord*, 9(1), 11-29.
- Wing, L., & Potter, D. . (2002). The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? . *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. . 8(3), 151-161.
- Wing, L., Yeates, S. R., Brierley, L. M., & Gould, J. (1976). The prevalence of early childhood autism: comparison of administrative and epidemiological studies. *Psychol Med*, 6(1), 89-100.
- Wolf. (1980). *Alfred Binet*: Chicago: university of chicago press.
- Wolf., S. (2000). Schizoid Personality in Childhood and Asperger syndrome. In FR En A. Klin, Volkmar y S.S. Sparrow (eds) (Ed.), *Asperger Syndrome* (pp. 278-305). Nueva York: Guildford Press.

- Wood, R. L., & Liossi, C. (2007). The relationship between general intellectual ability and performance on ecologically valid executive tests in a severe brain injury sample. *J Int Neuropsychol Soc*, 13(1), 90-98. doi: 10.1017/S1355617707070129
- World Health Organization. (1992). *The ICD-10 Classification of mental and behaviural disorders*. . Geneva: WHO.
- www.apa.org.).
- Xiao, T., Xiao, Z., Ke, X., Hong, S., Yang, H., Su, Y., . . . Liu, Y. (2012). Response inhibition impairment in high functioning autism and attention deficit hyperactivity disorder: evidence from near-infrared spectroscopy data. *PLoS One*, 7(10), e46569. doi: 10.1371/journal.pone.0046569
- Yang, E., Nucifora, P. G., & Melhem, E. R. (2011). Diffusion MR imaging: basic principles. *Neuroimaging Clin N Am*, 21(1), 1-25, vii. doi: 10.1016/j.nic.2011.02.001
- Yasuda, Y., Hashimoto, R., Ohi, K., Yamamori, H., Fujimoto, M., Umeda-Yano, S., . . . Takeda, M. (2014). Cognitive inflexibility in Japanese adolescents and adults with autism spectrum disorders. *World J Psychiatry*, 4(2), 42-48. doi: 10.5498/wjp.v4.i2.42
- Yoran-Hegesh, R., Kertzman, S., Vishne, T., Weizman, A., & Kotler, M. (2009). Neuropsychological mechanisms of Digit Symbol Substitution Test impairment in Asperger Disorder. *Psychiatry Res*, 166(1), 35-45. doi: 10.1016/j.psychres.2007.11.015
- Zilles, K., Palomero-Gallagher, N., & Amunts, K. (2013). Development of cortical folding during evolution and ontogeny. *Trends Neurosci*, 36(5), 275-284. doi: 10.1016/j.tins.2013.01.006
- Zook, N. A., Davalos, D. B., Delosh, E. L., & Davis, H. P. (2004). Working memory, inhibition, and fluid intelligence as predictors of performance on Tower of Hanoi and London tasks. *Brain Cogn*, 56(3), 286-292. doi: 10.1016/j.bandc.2004.07.003

ANEXOS

9. ANEXOS

9.1. Anexo 1. Criterios diagnósticos para el diagnóstico de Síndrome de Asperger según la clasificación del DSM-IV

- A. Alteración cualitativa de la interacción social, manifestada al menos por dos de las siguientes características:
- (1) Importante alteración del uso de múltiples comportamientos no verbales como contacto ocular, expresión facial, posturas corporales y gestos reguladores de la interacción social.
 - (2) Incapacidad para desarrollar relaciones con compañeros apropiados al nivel de desarrollo del sujeto.
 - (3) Ausencia de la tendencia espontánea a compartir disfrutes, intereses y objetivos con otras personas (ej. no mostrar, traer o enseñar a otras personas objetos de interés).
 - (4) Ausencia de reciprocidad social o emocional.
- B. Patrones de comportamiento, intereses y actividades restrictivos, repetitivos y estereotipados, manifestados al menos por una de las siguientes características:
- (1) Preocupación absorbente por uno a más patrones de interés estereotipados y restrictivos que son anormales, sea por su intensidad, sea por su objetivo.
 - (2) Adhesión aparentemente inflexible a rutinas o rituales específicos, no funcionales.
 - (3) Manierismos motores estereotipados y repetitivos (ej. sacudir o girar manos o dedos, o movimientos complejos de todo el cuerpo).
 - (4) Preocupación persistente por partes de objetos.
- C. El trastorno causa un deterioro clínicamente significativo de la actividad social, laboral y otras áreas importantes de la actividad de individuo.
- D. No hay retraso general del lenguaje clínicamente significativo (ej. a los dos años de edad utiliza palabras sencillas, a los tres años de edad utiliza frases comunicativas).
- E. No hay retraso clínicamente significativo del desarrollo cognoscitivo ni del desarrollo de habilidades de autoayuda propias de la edad, comportamiento adaptativo (distinto de la interacción social) y curiosidad acerca del ambiente durante la infancia.
- F. No cumple los criterios de otro trastorno generalizado del desarrollo ni de esquizofrenia.

9.2. Anexo 2. Criterios diagnósticos para el diagnóstico de Síndrome de Asperger según la clasificación del CIE-10

- A. Ausencia de retrasos clínicamente significativos del lenguaje o del desarrollo cognitivo. Para el diagnóstico se requiere que a los dos años haya sido posible la pronunciación de palabras sueltas y que al menos a los tres años el niño use frases aptas para la comunicación. Las capacidades que permiten una autonomía, un comportamiento adaptativo y la curiosidad por el entorno deben estar al nivel adecuado para un desarrollo intelectual normal. Sin embargo, los aspectos motores pueden estar de alguna forma retrasados y es frecuente una torpeza de movimientos (aunque no necesaria para el diagnóstico). Es frecuente la presencia de características especiales aisladas, a menudo en relación con preocupaciones anormales, aunque no se requieren para el diagnóstico.
- B. Alteraciones cualitativas en las relaciones sociales recíprocas (del estilo de las del autismo).
- C. Un interés inusualmente intenso y circunscrito o patrones de comportamiento, intereses y actividades restringidas, repetitivas y estereotipadas, con criterios parecidos al autismo, aunque en este cuadro son menos frecuentes los manierismos y las preocupaciones inadecuadas con aspectos parciales de los objetos o con partes no funcionales de los objetos de juego.
- D. No puede atribuirse el trastorno a otros tipos de Trastornos Generalizados del Desarrollo, a Trastorno Esquizotípico (F21), a Esquizofrenia Simple (F20.6), a Trastorno Reactivo de la Vinculación en la Infancia de tipo desinhibido (F94.1 y .2), a Trastorno Anancástico de Personalidad (F60.5), ni a Trastorno Obsesivo Compulsivo (F42).

9.3. Anexo 3. Criterios diagnósticos para el diagnóstico de Trastorno del Espectro Autista según la clasificación del DSM 5

A. Deficiencias persistentes en la comunicación social y en la interacción social en diversos contextos, manifestado por lo siguiente, actualmente o por los antecedentes (los ejemplos son ilustrativos pero no exhaustivos):

1. Deficiencias en la reciprocidad socioemocional (varían desde un acercamiento social anormal y fracaso de la conversación normal en ambos sentidos, pasando por la disminución de intereses, emociones o afectos compartidos, hasta el fracaso en iniciar o responder a interacciones sociales).
2. Deficiencias en las conductas comunicativas no verbales utilizadas en la interacción social (varían desde una comunicación verbal y no verbal poco integradas, pasando por anomalías del contacto visual y del lenguaje corporal o deficiencias de la comprensión y el uso de los gestos, hasta una falta total de expresión facial y de comunicación no verbal).
3. Deficiencias en el desarrollo, mantenimiento y comprensión de las relaciones (varían desde dificultades para ajustar el comportamiento en diversos contextos sociales, pasando por dificultades para compartir juegos imaginativos o para hacer amigos, hasta la ausencia de interés por otras personas).

B. Patrones restrictivos y repetitivos de comportamientos, intereses o actividades, que se manifiestan en dos o más de los siguientes puntos, actualmente o por los antecedentes (los ejemplos son ilustrativos pero no exhaustivos):

1. Movimientos, utilización de objetos o habla estereotipados o repetitivos (p. ej., estereotipias motoras simples, alineación de los juguetes o cambio de lugar de los objetos, ecolalia, frases idiosincrásicas).

2. Insistencia en la monotonía, excesiva inflexibilidad de rutinas o patrones ritualizados de comportamiento verbal o no verbal (p. ej. gran angustia frente a cambios pequeños, dificultades con las transiciones, patrones de pensamiento rígidos, rituales de saludo, necesidad de tomar el mismo camino o de comer los mismo alimentos cada día).
 3. Intereses muy restringidos y fijos que son anormales en cuanto a su intensidad o foco de interés (p. ej. fuerte apego o preocupación por objetos inusuales, intereses excesivamente circunscritos o perseverantes).
 4. Hiper- o hiporeactividad a los estímulos sensoriales o interés inhabitual por aspectos sensoriales del entorno (p. ej. indiferencia aparente al dolor/temperatura, respuesta adversa a sonidos o texturas específicos, olfateo o palpación excesiva de objetos, fascinación visual por las luces o el movimiento).
- C. Los síntomas deben estar presentes en las primeras fase del periodo del desarrollo (pueden no manifestarse totalmente hasta que la demanda social supera las capacidades limitadas, o puede estar enmascarados por estrategias aprendidas en fases posteriores de la vida).
- D. Los síntomas causan un deterioro clínicamente significativo en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento habitual.
- E. Estas alteraciones no se explican mejor por la discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual) o por el retraso global del desarrollo. La discapacidad intelectual y el trastorno del espectro del autismo con frecuencia coinciden; para hacer diagnósticos de comorbilidades de un trastorno del espectro del autismo y discapacidad intelectual, la comunicación social ha de estar por debajo de lo previsto para el nivel general de desarrollo.

A continuación se muestra una nota expresa que aparece en el DSM 5 relacionada con los diagnósticos de autismo, Síndrome de Asperger y trastorno generalizado del desarrollo no especificado establecido previamente con el DSM-IV.

NOTA: a los pacientes con un diagnóstico bien establecido según el DSM-IV de trastorno autista, enfermedad de Asperger o trastorno generalizado del desarrollo no especificado de otro modo, se les aplicará el diagnóstico de trastorno del espectro del autismo. Los pacientes con deficiencias notables de la comunicación social, pero cuyos síntomas no cumplen los criterios de trastorno del espectro del autismo, deben ser evaluados para diagnosticar el trastorno de la comunicación social (pragmática).

Como se decía previamente, el DSM-5 incluye como novedad una serie de especificadores clínicos que aportan información para un diagnóstico completo y que determinan:

Gravedad actual, medida como necesidades de apoyo en referencia a las deficiencias en comunicación y patrones de conductas repetitivas o restrictivas.

Con o sin déficit intelectual acompañante.

Con o sin deterioro del lenguaje acompañante.

Asociado a una afección médica o genética, o un factor ambiental conocidos.

Asociado a otro trastorno del desarrollo neurológico, mental o del comportamiento.

9.4. Anexo 4. Criterios diagnósticos para el diagnóstico de retraso mental según la clasificación del DSM-IV

- A. Capacidad intelectual significativamente inferior al promedio: un CI aproximadamente de 70 o inferior en un test de CI administrado individualmente (en el caso de niños pequeños, un juicio clínico de capacidad intelectual significativamente inferior al promedio).
- B. Déficit o alteraciones concurrentes de la actividad adaptativa actual (esto es, la eficacia de la persona para satisfacer las exigencias planteadas para su edad, y por su grupo cultural), en por lo menos dos de las áreas siguientes: comunicación, cuidado personal, vida doméstica, habilidades sociales/interpersonales, utilización de recursos comunitarios, autocontrol, habilidades académicas funcionales, trabajo, ocio, salud y seguridad.
- C. El inicio es anterior a los 18 años.

9.5. Anexo 5. Criterios diagnósticos para el diagnóstico de discapacidad intelectual según la clasificación del DSM 5

La discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual) es un trastorno que comienza durante el periodo del desarrollo y que incluye limitaciones del funcionamiento intelectual como también del comportamiento adaptativo en los dominios conceptual, social y práctico. Se deben cumplir los tres criterios siguientes:

- A. Deficiencias de las funciones intelectuales, como el razonamiento, la resolución de problemas, la planificación, el pensamiento abstracto, el juicio, el aprendizaje académico y el aprendizaje a partir de la experiencia, confirmados mediante la evaluación clínica y pruebas de inteligencia estandarizadas individualizadas.
- B. Deficiencias del comportamiento adaptativo que producen fracaso del cumplimiento de los estándares de desarrollo y socioculturales para la autonomía personal y la responsabilidad social. Sin apoyo continuo, las deficiencias adaptativas limitan el funcionamiento en una o más actividades de la vida cotidiana, como la comunicación, la participación social y la vida independiente en múltiples entornos tales como el hogar, la escuela, el trabajo y la comunidad.
- C. Inicio de las deficiencias intelectuales y adaptativas durante el periodo de desarrollo.

Una cláusula Federal de Estados Unidos (Public Law 111-256, Rosa's Law) sustituye el término retraso mental por discapacidad intelectual, y las revistas de investigación utilizan el término discapacidad intelectual. Así pues, discapacidad intelectual es el término de uso habitual en la profesión médica, educativa y otras, así como en la legislación pública y grupos de influencia.

9.6. Anexo 6. Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos. Tercera edición (WAIS-III)

Nombre y apellidos

Examinador

Edad

Fecha de examen

1 Figuras incompletas



TIEMPO LÍMITE

20 segundos
cada elemento



RETORNO

Con 0 en elementos 6 ó 7, aplicar
elementos 1 a 5 en orden inverso
hasta obtener 2 aciertos consecutivos



TERMINACIÓN

5 puntuaciones
consecutivas de 0



PUNTUACIÓN

Todos los
elementos: 0 ó 1

Respuesta del sujeto al elemento

«P», pregunta del examinador

(hacer cada pregunta una sola vez en todo el examen)

Nombra los objetos y no lo ausente

«Sí, pero, ¿qué es lo que falta?»

Menciona algo que no aparece en el dibujo
(por ejemplo, piernas en el elemento 14)

«Falta algo en el dibujo. ¿Qué es lo que falta?»

Menciona algo sin importancia que falta

«Sí, pero, ¿cuál es la parte más importante que falta?»

Si responde correctamente después de la «P», se concede 1 punto.

Elemento	Respuesta	Punt.	
1 Peine		0	1
2 Mesa		0	1
3 Cara		0	1
4 Maletín		0	1
5 Tren		0	1
6 Puerta		0	1
7 Gafas		0	1
8 Jarra		0	1
9 Alicates		0	1
10 Hoja		0	1
11 Tarta		0	1
12 Carrera		0	1
13 Chimenea		0	1

Elemento	Respuesta	Punt.	
14 Espejo		0	1
15 Silla		0	1
16 Rosas		0	1
17 Cuchillo		0	1
18 Barca		0	1
19 Cesta		0	1
20 Ropas		0	1
21 Taquillas		0	1
22 Vaca		0	1
23 Deportivas		0	1
24 Mujer		0	1
25 Granero		0	1
Puntuación directa (máxima = 25)			

COMENZAR

Vocabulario



RETORNO

Con 0 ó 1 en elementos 4 ó 5, aplicar elementos 1 a 3 en orden descendente hasta obtener dos aciertos consecutivos



TERMINACIÓN

6 puntuaciones consecutivas de 0



PUNTUACIÓN

Todos los elementos:
0, 1 ó 2

COMENZAR

Elemento		Respuesta	Punt.		
1	Cama		0	1	2
2	Barco		0	1	2
3	Desayuno		0	1	2
4	Invierno		0	1	2
5	Reunir		0	1	2
6	Reparar		0	1	2
7	Ayer		0	1	2
8	Meditar		0	1	2
9	Consumir		0	1	2
10	Santuario		0	1	2
11	Impedir		0	1	2
12	Repugnancia		0	1	2
13	Rechazo		0	1	2
14	Confiar		0	1	2
15	Generar		0	1	2

Elemento		Respuesta	Punt.		
16	Fortaleza		0	1	2
17	Evolucionar		0	1	2
18	Manada		0	1	2
19	Moroso		0	1	2
20	Sentencia		0	1	2
21	Perímetro		0	1	2
22	Compasión		0	1	2
23	Remordimiento		0	1	2
24	Peculiar		0	1	2
25	Designar		0	1	2
26	Reacio		0	1	2
27	Tangible		0	1	2
28	Plagiar		0	1	2
29	Distinción		0	1	2
30	Audaz		0	1	2
31	Épico		0	1	2
32	Panegírico		0	1	2
33	Ominoso		0	1	2
			Puntuación directa (máxima=66)		

1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	⊥	□	└	┐	○	∧	×	=

Ejemplos

2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4

5	6	3	1	4	1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3

7	2	8	1	9	5	8	4	7	3	6	2	5	1	9	2	8	3	7	4

6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7	9	2	8	1	7

9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6

2	7	3	6	5	1	9	8	4	5	7	3	1	4	8	7	9	1	4	5

7	1	8	2	9	3	6	7	2	8	5	2	3	1	4	8	4	2	7	6

Clave de números – Aprendizaje incidental

E.

5	1	8	2	9	4	6	3	7

8	5	6	3	1	9	4	7	2

M.L.

Clave de números – Copia

Ejemplos

1	-	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0
1	0	3	-	7	-	1	7	1	4	0	3	1	4	5	6	7	8	9	0
4	5	6	-	=	1	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7
0	1	=	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3
=	7	8	9	0	1	=	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6
1	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2
4	-	5	6	=	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1

3

Clave de números

CODIFICACIÓN



TERMINACIÓN

120 seg. (o 4 filas)



Tiempo límite	120"
Tiempo empleado	
Puntuación directa	(máxima=133)

Clave de números

APRENDIZAJE INCIDENTAL (OPCIONAL)



TERMINACIÓN

Se aplican ambas filas

	Puntuación
	(máxima=18)
Emparejamiento	
	(máxima=9)
Memoria libre	

Clave de números

COPIA (OPCIONAL)



TERMINACIÓN

90 segundos



Tiempo límite	90"
Tiempo empleado	
Puntuación directa	(máxima=133)

4

Semejanzas



RETORNO

Con 0 ó 1 en elementos 6 ó 7, aplicar elementos 1 a 5 en orden descendente hasta obtener dos aciertos consecutivos



TERMINACIÓN

4 puntuaciones consecutivas de 0



PUNTUACIÓN

Elem. 1 a 5: 0 ó 1 punto
Elem. 6 a 19: 0, 1 ó 2 puntos

Elemento	Respuesta	Punt.		
1 Naranja-Pera		0	1	
2 Chaqueta-Pantalón		0	1	
3 Perro-León		0	1	
4 Calcetines-Zapatos		0	1	
5 Tenedor-Cuchara		0	1	
6 Mesa-Silla		0	1	2
7 Barco-Automóvil		0	1	2
8 Piano-Tambor		0	1	2
9 Ojo-Oído		0	1	2
10 Aire-Agua		0	1	2
11 Ordenador-Libro		0	1	2
12 Poema-Estatua		0	1	2
13 Mosca-Árbol		0	1	2
14 Huevo-Semilla		0	1	2
15 Vapor-Niebla		0	1	2
16 Amigo-Enemigo		0	1	2
17 Hibernación-Migración		0	1	2
18 Premio-Castigo		0	1	2
19 Trabajo-Juego		0	1	2
Puntuación directa (máxima=33)				

COMENZAR

7

Cubos



RETORNO

Con 0 ó 1 punto en los elementos 5 ó 6, aplicar los elementos 1 a 4 en orden descendente hasta obtener dos aciertos consecutivos



TERMINACIÓN

3 puntuaciones consecutivas de 0



PUNTUACIÓN Elem. 1-6:

Dibujo correcto 1^{er} intento = 2

Dibujo correcto 2^º intento = 1

Dibujo incorr. 1^{er} y 2^º intentos = 0

PUNTUACIÓN Elem. 7-14:

Rodear la puntuación adecuada (máximo 7 puntos)

COMENZAR

Dibujo	Tiempo límite	Dibujo incorrecto		Tiempo empleado	Dibujo correcto		Puntuación (rodear)						
		Intento 1	Intento 2		Sí	NO	0	Intento 2 1	Intento 1 2				
1	30"				Sí	NO	0						
2	30"				Sí	NO	0						
3	30"				Sí	NO	0						
4	30"				Sí	NO	0						
5	60"				Sí	NO	0						
6	60"				Sí	NO	0						
7	60"				Sí	NO	0			16"-60" 4	11"-15" 5	6"-10" 6	1"-5" 7
8	60"				Sí	NO	0			16"-60" 4	11"-15" 5	6"-10" 6	1"-5" 7
9	60"				Sí	NO	0			21"-60" 4	16"-20" 5	11"-15" 6	1"-10" 7
10	120"				Sí	NO	0			36"-120" 4	26"-35" 5	21"-25" 6	1"-20" 7
11	120"				Sí	NO	0			66"-120" 4	46"-65" 5	31"-45" 6	1"-30" 7
12	120"				Sí	NO	0			76"-120" 4	56"-75" 5	41"-55" 6	1"-40" 7
13	120"				Sí	NO	0			76"-120" 4	56"-75" 5	41"-55" 6	1"-40" 7
14	120"				Sí	NO	0			66"-120" 4	46"-65" 5	36"-45" 6	1"-35" 7

Puntuación directa
(máxima=68)

EXAMINADOR

6 Aritmética



RETORNO

Con 0 puntos en los elementos 5 ó 6, aplicar elementos 1 a 4 en orden descendente hasta obtener dos aciertos consecutivos



TERMINACIÓN

4 puntuaciones consecutivas de 0



PUNTUACIÓN

Elementos 1 a 18: 0 ó 1 punto

Elementos 19 y 20: 0, 1 ó 2 puntos

Elem.	Tiempo límite	Tiempo empleado	Resp. correcta	Resp. dada	Puntuación	
1	15"		3		0	1
2	15"		7		0	1
3	15"		5		0	1
4	15"		2		0	1
5	15"		9		0	1
6	15"		4		0	1
7	30"		150		0	1
8	30"		6		0	1
9	30"		8		0	1
10	30"		49,5		0	1
11	30"		10,5		0	1
12	60"		186		0	1
13	60"		83		0	1
14	60"		3,60		0	1
15	60"		750		0	1
16	60"		51		0	1
17	60"		13		0	1
18	60"		5		0	1
19	60"		1/4		0	11"-60" 1 1"-10" 2
20	120"		96		0	11"-120" 1 1"-10" 2

Puntuación directa
(máxima=22)

7 Matrices



RETORNO

Con 0 en elementos 4 ó 5, aplicar los elementos 1 a 3 en orden descendente hasta obtener dos aciertos consecutivos



TERMINACIÓN

4 puntuaciones consecutivas de 0 ó

4 puntuaciones de 0 en 5 elementos consecutivos



PUNTUACIÓN (Elementos A, B y C no puntúan)

Todos los demás elementos: 0 ó 1 punto

NOTA. Las respuestas correctas aparecen en los recuadros con trama. Aplicar los elementos A, B y C a todos.

Elem.	Respuesta (rodear)						Punt.	
A	1	2	3	4	5	Nc		
B	1	2	3	4	5	Nc		
C	1	2	3	4	5	Nc		
1	1	2	3	4	5	Nc	0	1
2	1	2	3	4	5	Nc	0	1
3	1	2	3	4	5	Nc	0	1
4	1	2	3	4	5	Nc	0	1
5	1	2	3	4	5	Nc	0	1
6	1	2	3	4	5	Nc	0	1
7	1	2	3	4	5	Nc	0	1
8	1	2	3	4	5	Nc	0	1
9	1	2	3	4	5	Nc	0	1
10	1	2	3	4	5	Nc	0	1
11	1	2	3	4	5	Nc	0	1
12	1	2	3	4	5	Nc	0	1
13	1	2	3	4	5	Nc	0	1
14	1	2	3	4	5	Nc	0	1
15	1	2	3	4	5	Nc	0	1
16	1	2	3	4	5	Nc	0	1
17	1	2	3	4	5	Nc	0	1
18	1	2	3	4	5	Nc	0	1
19	1	2	3	4	5	Nc	0	1
20	1	2	3	4	5	Nc	0	1
21	1	2	3	4	5	Nc	0	1
22	1	2	3	4	5	Nc	0	1
23	1	2	3	4	5	Nc	0	1
24	1	2	3	4	5	Nc	0	1
25	1	2	3	4	5	Nc	0	1
26	1	2	3	4	5	Nc	0	1

Puntuación directa
(máxima=26)

8 Dígitos



TERMINACIÓN: Puntuación 0 en los dos intentos de cualquier elemento. Aplicar los dos intentos de cada elemento aunque se haga bien el primero. Aplicar el orden inverso aunque se falle en el orden directo



PUNTUACIÓN

En cada intento: 0 ó 1 punto en cada respuesta
Puntuación del elemento: Intento 1 + Intento 2

COMENZAR

ORDEN DIRECTO Elemento/Intento			Punt. intento		Puntuación elemento		
1	1	1-7	0	1	0	1	2
	2	6-3	0	1			
2	1	5-8-2	0	1	0	1	2
	2	6-9-4	0	1			
3	1	6-4-3-9	0	1	0	1	2
	2	7-2-8-6	0	1			
4	1	4-2-7-3-1	0	1	0	1	2
	2	7-5-8-3-6	0	1			
5	1	6-1-9-4-7-3	0	1	0	1	2
	2	3-9-2-4-8-7	0	1			
6	1	5-9-1-7-4-2-8	0	1	0	1	2
	2	4-1-7-9-3-8-6	0	1			
7	1	5-8-1-9-2-6-4-7	0	1	0	1	2
	2	3-8-2-9-5-1-7-4	0	1			
8	1	2-7-5-8-6-2-5-8-4	0	1	0	1	2
	2	7-1-3-9-4-2-5-6-8	0	1			
Puntuación orden directo (máxima=16)							

ORDEN INVERSO		Punt.		Puntuación		
Elemento/Intento		intento		elemento		
1	1 2-4	0	1	0	1	2
	2 5-7	0	1			
2	1 6-2-9	0	1	0	1	2
	2 4-1-5	0	1			
3	1 3-2-7-9	0	1	0	1	2
	2 4-9-6-8	0	1			
4	1 1-5-2-8-6	0	1	0	1	2
	2 6-1-8-4-3	0	1			
5	1 5-3-9-4-1-8	0	1	0	1	2
	2 7-2-4-8-5-6	0	1			
6	1 8-1-2-9-3-6-5	0	1	0	1	2
	2 4-7-3-9-1-2-8	0	1			
7	1 9-4-3-7-6-2-5-8	0	1	0	1	2
	2 7-2-8-1-9-6-5-3	0	1			
Puntuación orden inverso (máxima=14)						

	+		=	
Puntuación orden directo		Puntuación orden inverso		Total (máxima=30)

9 Información



RETORNO: Con 0 en los elementos 4 ó 5 aplicar los elementos 1 a 4 en orden descendente hasta obtener dos aciertos consecutivos



TERMINACIÓN: 6 puntuaciones de 0 consecutivas



PUNTUACIÓN: En todos los elementos: 0 ó 1 punto

COMENZAR

Elemento	Respuesta	Punt.
1 Sábado		0 1
2 Edad		0 1
3 Pelota		0 1
4 Meses		0 1
5 Termómetro		0 1
6 Quijote		0 1
7 Sahara		0 1
8 Sol		0 1
9 Egipto		0 1
10 Japón		0 1
11 Capilla Sixtina		0 1
12 Juegos Olímpicos		0 1
13 Continentes		0 1
14 Cleopatra		0 1
15 Agua		0 1
16 Fleming		0 1
17 Corán		0 1
18 Luna		0 1
19 Relatividad		0 1
20 Gandhi		0 1
21 Génesis		0 1
22 Curie		0 1
23 Luz		0 1
24 Carlomagno		0 1
25 Catalina		0 1
26 Fausto		0 1
27 Habitantes de la Tierra		0 1
28 Línea de los días		0 1
Puntuación directa (máxima=28)		

10

Historietas



TERMINACIÓN

4 puntuaciones consecutivas de 0 empezando en elem. 2



PUNTUACIÓN

Elem. 1: 2 puntos por acierto en intento 1 y 1 punto por acierto en intento 2
Elem. 2 a 11: Marcar la puntuación adecuada (máxima 2 puntos por elemento)

Nota. Las claves anotadas junto al nº del elemento indican el orden correcto. Por ejemplo, en 2 el sujeto debe dar el orden 1234. El elemento 7 permite las respuestas 123456 y 234561. Los elementos 5 a 9 admiten respuestas que reciben 1 punto (p.ej.: 4123 en elemento 6)

COMENZAR

	Respuesta de 2 puntos	Respuesta de 1 punto	Tiempo límite	Respuesta dada	Tiempo empleado	Punt.		
1	123 (Casa) Intento 1		30"			0	1	2
		Intento 2	30"					
2	1234 (Amasar)		45"			0		2
3	12345 (Puerta)		60"			0		2
4	12345 (Perro)		60"			0		2
5	12345 (Lavandería)	51234	90"			0	1	2
6	1234 (Preso)	4123	90"			0	1	2
7	123456 / 234561 (Maniquí)	126345	120"			0	1	2
8	12345 (Atraco)	12435	120"			0	1	2
9	12345 (Coro)	21345	120"			0	1	2
10	12345 (Discurso)		120"			0		2
11	12345 (Tiburón)		120"			0		2
Puntuación directa (máxima=22)								

11

Comprensión



RETORNO

Con 0 ó 1 en elementos 4 ó 5, aplicar elementos 1 a 3 en orden descendente hasta obtener dos aciertos consecutivos



TERMINACIÓN

4 puntuaciones consecutivas de 0



PUNTUACIÓN

Elem. 1 a 3: 0 ó 1 punto
Elem. 4 a 18: 0, 1 ó 2 puntos

COMENZAR

Elemento	Respuesta	Punt.		
1 Dinero		0	1	
2 Reloj		0	1	
3 Lavar ropa		0	1	
4 Sobre con sellos		0	1	2
5 Perro ladrador		0	1	2

11

Elemento	Respuesta	Punt.		
6 Impuestos		0	1	2
7 Sordos-hablar		0	1	2
8 Receta médica		0	1	2
9 Trabajo niños*		0	1	2
10 Testigos en la boda		0	1	2
11 Título profesional		0	1	2
12 Terreno en la ciudad		0	1	2
13 Estudiar Historia*		0	1	2
14 Perdido en bosque		0	1	2
15 Cocinar alimentos*		0	1	2
16 Libertad condicional*		0	1	2
17 Golondrina-verano		0	1	2
18 A Dios rogando		0	1	2

* Si el sujeto indica sólo una idea, se le pide una segunda:
«Dígame otra razón que lo explique»

Puntuación directa
(máxima=33)

12

Búsqueda de símbolos



TERMINACIÓN

A los 120 segundos

Tiempo límite	120 seg.
Tiempo empleado	
Número de aciertos	
Número de errores	
Puntuación directa (máxima=60)	

12 Búsqueda de símbolos

Elementos de ejemplo

\oplus \ominus	\oplus \angle $<$ \vdash \sim	<input type="button" value="SÍ"/>	<input type="button" value="NO"/>
\neq \boxplus	$\bar{\cap}$ \boxplus \lrcorner \leadsto \otimes	<input type="button" value="SÍ"/>	<input type="button" value="NO"/>
\leadsto \angle	\neq \cap \rceil \geq \boxplus	<input type="button" value="SÍ"/>	<input type="button" value="NO"/>

Elementos de práctica

\models $<$	\leadsto \models \pm $<$ \ominus	<input type="button" value="SÍ"/>	<input type="button" value="NO"/>
\rceil \leq	\angle \sim \cap \oplus \leq	<input type="button" value="SÍ"/>	<input type="button" value="NO"/>
\approx \ominus	$\bar{\cap}$ \pm \lrcorner \neq \rceil	<input type="button" value="SÍ"/>	<input type="button" value="NO"/>

$>$ \nless	$>$ \mathcal{D} \odot \sqcup \cup	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
γ \lrcorner	\mathcal{D} \otimes \vDash $<$ \ominus	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
\cup \supset	\Rightarrow \neg \boxplus \neq γ	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
\lrcorner \pm	\parallel $\bar{\cup}$ \llbracket \ominus \lrcorner	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
\lrcorner \nless	\vdash \oplus \vDash \lrcorner \nless	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
\sim \approx	\S \longleftrightarrow \sim \ominus \nless	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
\Rightarrow \dagger	\pm \gtrapprox \vDash \boxtimes \supset	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
\sqsubset \triangleright	\triangleleft \vdash \mathcal{D} \lrcorner \lrcorner	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
\vDash \dagger	\Im \subset \rightarrow \dagger \nless	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
\rightarrow \nless	\Rightarrow \nless \pm \boxtimes \Rightarrow	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
\vDash \lrcorner	\pm \lrcorner \lrcorner \boxtimes \Im	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
\dagger \rightarrow	\S \S \Rightarrow \sim \pm	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
\boxplus \otimes	\odot \boxplus \ast \boxtimes \neq	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
\Rightarrow \dagger	\pm \gtrapprox \vDash \boxtimes \supset	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>
\llbracket $<$	\pm \oplus $<$ \rightarrow \vdash	<input type="text" value="SÍ"/>	<input type="text" value="NO"/>

Aciertos Errores

<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------

\parallel \triangleleft	1 \cup \sim \triangleleft \parallel	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\perp \top	\parallel \parallel \top \perp \top	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\triangleleft \sim	\neq \sim \neq \emptyset \triangleleft	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\cup \neq	\emptyset \parallel \sim \cup \neq	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\neq \neq	\cup \emptyset \sim \top \neq	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\neq \triangleleft	\top \neq \neq \perp \perp	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\perp \cup	\neq \perp \sim \cup \emptyset	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\perp \triangleleft	\emptyset \parallel \sim \triangleleft \triangleleft	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\perp \otimes	\perp \perp \sim \otimes \cup	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\parallel \triangleleft	1 \cup \sim \triangleleft \parallel	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\otimes \otimes	\neq \cup \emptyset \otimes \oplus	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
1 \neq	\top \neq \neq \emptyset \cup	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\cup \cup	\parallel \cup \otimes \perp \cup	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
1 \neq	\cup \top \neq \sim \perp	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\cup \triangleleft	\triangleleft \neq \cup \perp \neq	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO

Aciertos

Errores

∇ \subsetneq	\otimes \mathcal{D} \neq \leq \cup	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
∇ \rightsquigarrow	\subsetneq \perp \neq ∇ ∇	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
∇ \otimes	\approx \boxplus \oplus ∇ \parallel	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\perp \neg	\perp \neg \parallel \perp \parallel	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\parallel \parallel	\parallel \otimes \parallel \neq \parallel	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\parallel ∇	\subsetneq ∇ \neg \otimes \parallel	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\oplus \rightsquigarrow	\square \oplus \supsetneq \sim \leq	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\sim \neq	\otimes \sim \neq ∇ \pm	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\perp \parallel	\subsetneq \neg \perp \parallel ∇	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\parallel ∇	\neg \subsetneq \rightsquigarrow ∇ \parallel	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
∇ \perp	∇ \perp \approx \subsetneq \rightsquigarrow	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
∇ \rightsquigarrow	\rightsquigarrow ∇ ∇ \neq \parallel	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
∇ \times	\neq \supsetneq \approx \parallel \approx	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\square ∇	∇ \subsetneq \neg ∇ \square	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
\subsetneq ∇	\approx \subsetneq \perp \circ ∇	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO

Aciertos Errores

<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------

$\boxplus \gtrsim$	$\complement \otimes \oplus \pm \boxplus$	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
$\models \dagger$	$\lrcorner \pm \dashv \smile \rightsquigarrow$	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
$\bowtie \complement$	$\gtrsim \dagger \cancel{\times} \oslash \boxtimes$	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
$\rightrightarrows \rightsquigarrow$	$\approx \tau < \rightsquigarrow \otimes$	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
$\ominus >$	$\cancel{\times} < \lrcorner \oslash \oplus$	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
$\complement \oplus$	$\tau \complement \otimes \complement \rightleftarrows$	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
$\cup \rightsquigarrow$	$\wp \oslash \perp \oplus \boxplus$	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
$\triangleleft \cap$	$\cap \vdash \cancel{\times} \lesssim \lrcorner$	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
$\neq \otimes$	$\pm \gtrsim \otimes \sim \lesssim$	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
$\neq \neq$	$\Rightarrow \gtrsim \approx \neq \models$	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
$\odot \approx$	$\otimes \approx \neq \sim =$	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
$\boxtimes \perp$	$\vdash \sqsubset \sim \oplus \perp$	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
$\subset \lesssim$	$\triangleleft \oslash \supset \bar{\cap} \smile$	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
$\rightsquigarrow \vdash$	$\wp \models \rightsquigarrow \complement \dashv$	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
$\rightsquigarrow \tau$	$\triangleleft \triangleleft \oplus \neq \rightleftarrows$	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO

Aciertos
 Errores

13

Letras y números



TERMINACIÓN

0 puntos en los tres intentos de un elemento



PUNTUACIÓN

0 ó 1 en cada respuesta
Puntuación en cada elemento =
Intento 1 + Intento 2 + Intento 3

COMENZAR

	Intento	Elemento	Respuesta correcta	Punt. intento		Puntuación elemento			
1	1	L-2	2-L	0	1	0	1	2	3
	2	6-P	6-P	0	1				
	3	B-5	5-B	0	1				
2	1	F-7-L	7-F-L	0	1	0	1	2	3
	2	R-4-D	4-D-R	0	1				
	3	H-1-8	1-8-H	0	1				
3	1	T-9-A-3	3-9-A-T	0	1	0	1	2	3
	2	V-1-J-5	1-5-J-V	0	1				
	3	7-N-4-L	4-7-L-N	0	1				
4	1	8-D-6-G-1	1-6-8-D-G	0	1	0	1	2	3
	2	K-2-C-7-S	2-7-C-K-S	0	1				
	3	5-P-3-Y-9	3-5-9-P-Y	0	1				
5	1	M-4-E-7-Q-2	2-4-7-E-M-Q	0	1	0	1	2	3
	2	W-8-H-5-F-3	3-5-8-F-H-W	0	1				
	3	6-G-9-A-2-S	2-6-9-A-G-S	0	1				
6	1	R-3-B-4-Z-1-C	1-3-4-B-C-R-Z	0	1	0	1	2	3
	2	5-T-9-J-2-X-7	2-5-7-9-J-T-X	0	1				
	3	E-1-H-8-R-4-D	1-4-8-D-E-H-R	0	1				
7	1	5-H-9-S-2-N-6-A	2-5-6-9-A-H-N-S	0	1	0	1	2	3
	2	D-1-R-9-B-4-K-3	1-3-4-9-B-D-K-R	0	1				
	3	7-M-2-T-6-F-1-Z	1-2-6-7-F-M-T-Z	0	1				

Puntuación directa
(máxima=21)

14

Rompecabezas (OPCIONAL)



TERMINACIÓN

Se aplican todos los elementos



PUNTUACIÓN

Anotar el tiempo en segundos y el número de uniones correctamente hechas. Aplicar las bonificaciones y pesos. Rodear la puntuación obtenida

COMENZAR

Elemento	Tiempo límite	Tiempo empleado	Nº de uniones correctas	Peso	Puntuación (rodear)											
1 Hombre	120"		(0 a 5)	1	0	1	2	3	4	21-120	16-20	11-15	1-10			
2 Perfil	120"		(0 a 9)	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	36-120	31-35	21-30
3 Elefante	180"		(0 a 8)	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	51-180	31-50	21-30
4 Casa	180"		(0 a 14)	1/2*	0	1	2	3	4	5	6	7	8	71-110	51-70	1-50
5 Mariposa	180"		(0 a 8)	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	111-180	76-110	51-75

* Redondear las puntuaciones al entero superior

Puntuación directa
(máxima=52)

PERFIL

CUADRO DE PUNTUACIONES COMPUESTAS

PUNTUACIONES	CIV	CIM	CIT	CV	OP	MT	VP
Suma de puntuaciones escalares							
CI/índices							
Centiles							
Intervalo de confianza							
al _____ %							

ESCALA VERBAL							
CV				MT			
V	S	I	C	A	D	L	
19	-	-	-	-	-	-	19
18	-	-	-	-	-	-	18
17	-	-	-	-	-	-	17
16	-	-	-	-	-	-	16
15	-	-	-	-	-	-	15
14	-	-	-	-	-	-	14
13	-	-	-	-	-	-	13
12	-	-	-	-	-	-	12
11	-	-	-	-	-	-	11
10	-	-	-	-	-	-	10
9	-	-	-	-	-	-	9
8	-	-	-	-	-	-	8
7	-	-	-	-	-	-	7
6	-	-	-	-	-	-	6
5	-	-	-	-	-	-	5
4	-	-	-	-	-	-	4
3	-	-	-	-	-	-	3
2	-	-	-	-	-	-	2
1	-	-	-	-	-	-	1

ESCALA MANIPULATIVA							
OP				VP			
HI	FI	CC	MA	CN	BS	RO	
19	-	-	-	-	-	-	19
18	-	-	-	-	-	-	18
17	-	-	-	-	-	-	17
16	-	-	-	-	-	-	16
15	-	-	-	-	-	-	15
14	-	-	-	-	-	-	14
13	-	-	-	-	-	-	13
12	-	-	-	-	-	-	12
11	-	-	-	-	-	-	11
10	-	-	-	-	-	-	10
9	-	-	-	-	-	-	9
8	-	-	-	-	-	-	8
7	-	-	-	-	-	-	7
6	-	-	-	-	-	-	6
5	-	-	-	-	-	-	5
4	-	-	-	-	-	-	4
3	-	-	-	-	-	-	3
2	-	-	-	-	-	-	2
1	-	-	-	-	-	-	1

	CI			Índices		
155						
150						
145						
140						
135						
130						
125						
120						
115						
110						
105						
100						
95						
90						
85						
80						
75						
70						
65						
60						
55						
50						
45						

Consultar tablas A.8 a A.14

CONVERSIÓN DE PUNTUACIONES

Puntuaciones escalares según la edad

TEST	PD	Verbal	Manipul.	CV	OP	MT	VP	Grupo de referencia (20-34 años)
FI - Figuras Incompletas								
V - Vocabulario								
CN - Clave de números								
S - Semejanzas								
CC - Cubos								
A - Aritmética								
MA - Matrices								
D - Dígitos								
I - Información								
HI - Historietas								
C - Comprensión								
BS - Búsqueda de símbolos			()					
L - Letras y números		()						
RO - Rompecabezas			()					
Suma de puntuaciones escalares								
		Verbal	Manipul.	CV	OP	MT	VP	

CUADRO DE PUNTUACIONES ESCALARES

Pe total de la Escala
(Verbal + Manipulativa)

Consultar tablas A.1 a A.7

	Verbal	Manipul.	TOTAL
Sumas			=
Nº de tests			÷
Punt. media			Media global

APLICACIONES OPCIONALES

Test	PD	Centil
Clave de números (Aprendizaje incidental)	EMPAREJAMIENTO	
	MEMORIA LIBRE	
Clave de números (Copia)		

Consultar tabla A.15

CUADRO DE PUNTOS FUERTES Y DÉBILES

TEST	PUNTUACIÓN ESCALAR	MEDIA	DISTANCIA A LA MEDIA	NIVEL DE CONFIANZA AL %	PUNTO FUERTE (+)	PUNTO DÉBIL (-)	CENTIL
V - Vocabulario							
S - Semejanzas							
A - Aritmética							
D - Dígitos							
I - Información							
C - Comprensión							
L - Letras y números							
FI - Figuras incompletas							
CN - Clave de números							
CC - Cubos							
MA - Matrices							
HI - Historietas							
BS - Búsqueda de símbolos							
RO - Rompecabezas							

OPCIONES:
(SELECCIONE UNA)

☐ Comparación con la media verbal y la media manipulativa

☐ Comparación con la media global

Consultar tablas B.3.1 y B.3.2

ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD

CUADRO DE COMPARACIONES

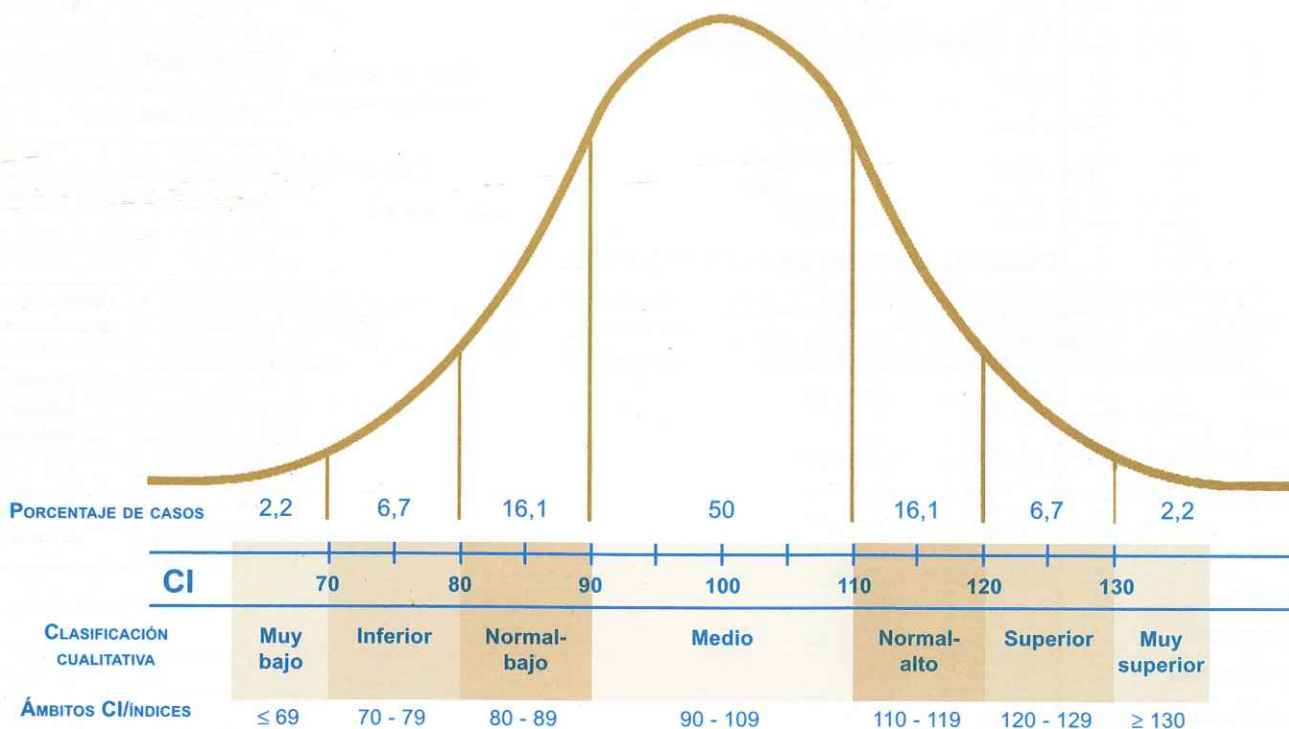
COMPARACIÓN		Puntuación 1	Puntuación 2	Diferencia	Nivel de confianza al %	Centil
PUNTUACIONES COMPUESTAS	CI verbal - CI manipulativo	CIV=	CIM=			
	Comprensión verbal - Organización perceptiva	CV=	OP=			
	Comprensión verbal - Memoria de trabajo	CV=	MT=			
	Comprensión verbal - Velocidad de proceso	CV=	VP=			
	Organización perceptiva - Memoria de trabajo	OP=	MT=			
	Organización perceptiva - Velocidad de proceso	OP=	VP=			
	Memoria de trabajo - Velocidad de proceso	MT=	VP=			

RESULTADOS EN DÍGITOS ORDEN DIRECTO (Dd) Y ORDEN INVERSO (Di)

DÍGITOS	Serie recordada más larga en Dd				
	Serie recordada más larga en Di				
	Diferencia Dd - Di	Dd=	Di=		

Consultar tablas B.1, B.2, B.6 y B.7

ÁREAS BAJO LA CURVA NORMAL



Autor: D. Wechsler - Copyright © 1997 by The Psychological Corporation, San Antonio, TX, U.S.A.

Copyright edición española © 1999 by TEA Ediciones, S.A. - Traducido y adaptado con permiso - Edita: TEA Ediciones, S.A.; Fray Bernardino de Sahagún, 24; 28036 MADRID - Prohibida la reproducción total o parcial. Todos los derechos reservados - Este ejemplar está impreso en DOS TINTAS. Si le presentan otro en tinta negra, es una reproducción ilegal. En beneficio de la profesión y en el suyo propio, NO LA UTILICE - Printed in Spain. Impreso en España.

Nombre y apellidos

Sexo ☐ Varón ☐ Mujer

Dirección

Nivel educativo

Examinador

	Año	Mes	Día
Fecha de examen			
Fecha de nacimiento			
Edad cronológica			

OBSERVACIONES CONDUCTUALES

Motivo de la consulta

Lengua materna del examinando y, en su caso, nivel de conocimiento del español

Actitud hacia el test (motivación, interés, clima en la relación y reacción ante los aciertos o fracasos)

Aspecto físico (vestido, apariencia, higiene y características físicas)

Atención y concentración

Deficiencias visuales, auditivas y motoras

Otras observaciones

9.7. Anexo 7. Escala Wechsler de Inteligencia para Niños Revisada (WISC-R)



Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños - Revisada

CUADERNILLO DE ANOTACION Y PERFIL

Nombre y apellidos Sexo

Actividad Curso Centro.....

Residencia habitual Lugar de nacimiento

Examinado por

PERFIL											
VERBAL						MANIPULATIVO					
Punt. Típica	INFORMACIÓN	SEMEJANZAS	ARITMÉTICA	VOCABULARIO	COMPRENSIÓN	DÍGITOS	Punt. Típica	FIG. INCOMP.	HISTORIETAS	CUBOS	ROMPECABEZAS
19							19				
18							18				
17							17				
16							16				
15							15				
14							14				
13							13				
12							12				
11							11				
10							10				
9							9				
8							8				
7							7				
6							6				
5							5				
4							4				
3							3				
2							2				
1							1				

CÁLCULO EDAD:	Año	Mes	Día
Fecha del examen			
Fecha de nacimiento			
Edad			

RESUMEN DE PUNTUACIONES		
PRUEBAS VERBALES	Puntuación Directa	Puntuación Típica
Información		
Semejanzas		
Aritmética		
Vocabulario		
Comprensión		
(Dígitos)		
Puntuación Verbal		
PRUEBAS MANIPULATIVAS		
Figuras incompletas		
Historietas		
Cubos		
Rompecabezas		
Claves		
(Laberintos)		
Puntuación Manipulativa		

OBSERVACIONES

	Puntuación Típica	CI
Puntuación Verbal		
Puntuación Manipulativa		
Puntuación Total		



Copyright © 1949, 1971, 1974 by The Psychological Corporation, New York, N. Y. 10017.

Copyright © de la adaptación española 1993 by TEA Ediciones, S. A. - Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial. Edita TEA Ediciones, S.A.; Fray Bernardino de Sahagún, 24; 28036 Madrid - Printed in Spain. Impreso en España por Aguirre Campano; Daganzo, 15 dpdo.; 28002 Madrid; Depósito legal: M. - 12591 - 1993.

1. INFORMACION		Puntuación 1 6 0
TERMINACION: Después de 5 fallos consecutivos		
1. Orejas		
2. Perro		
3. Leche		
4. Duro		
5. Dedo		
6. Semana		
7. Hervir		
8. Marzo		
9. Estaciones		
10. Docena		
11. América		
12. Vaca		
13. Estómago		
14. Frontera		
15. Bisiestos		
16. Sol		
17. Tonelada		
18. Aceite		
19. Independencia		
20. Chile		
21. Grecia		
22. Estatura		
23. Bombilla		
24. Jeroglífico		
25. Hierro		
26. Barómetro		
27. Trementina		
28. Darwin		
29. Bilbao - Sevilla		
30. Cristal		
TOTAL (Punt. máxima = 30)		

8-10 años

11-13 años

14-16 años

6-7 años

8-16 años

2. FIGURAS INCOMPLETAS			
TERMINACION: Después de 4 fallos consecutivos			
	Puntuación 1 6 0		Puntuación 1 6 0
1. Peine		14. Carta (juego)	
2. Mujer		15. Niña corriendo	
3. Zorro		16. Chaqueta	
4. Mano		17. Chico	
5. Gato		18. Tijera	
6. Espejo		19. Niña	
7. Reloj		20. Tornillo	
8. Elefante		21. Vaca	
9. Escalera		22. Termómetro	
10. Cómoda		23. Casa	
11. Cinturón		24. Teléfono	
12. Hombre		25. Perfil	
13. Puerta		26. Paraguas	
TOTAL (Punt. máxima = 26)			

3. SEMEJANZAS		Puntuación 1 6 0
TERMINACION: Después de 3 fallos consecutivos		
1. Rueda - Pelota		
2. Vela - Lámpara		
3. Piano - Guitarra		
4. Camisa - Sombrero		
		Puntuación 2, 1 6 0
5. Manzana - Plátano		
6. Gato - Ratón		
7. Cerveza - Vino		
8. Teléfono - Radio		
9. Codo - Rodilla		
10. Metro - Kilo		
11. Cólera - Alegría		
12. Tijera - Sartén		
13. Montaña - Lago		
14. Primero - Último		
15. El número 49 y el 121*		
16. Sal - Agua		
17. Libertad - Justicia		
TOTAL (Punt. máxima = 30)		

4. HISTORIETAS

TERMINACION: Después de 3 fallos consecutivos

Peso (EJEMPLO)	Tiempo	Orden	Puntuación
1. Combate 45"	1		2 KAO
	2		0 1 KAO
2. Merienda 45"	1		2 CAN
	2		0 1 CAN
3. Fuego 45"	1		2 HUMO
	2		0 1 HUMO
4. Puente 45"	1		2 PASO
	2		0 1 PASO
5. Ladrón 45"			16-45 11-15 1-10 3 4 5 FUGA
6. Dormilón 45"			16-45 11-15 1-10 3 4 5 HORA
7. Artista 45"			16-45 11-15 1-10 3 4 5 ARTE
8. Cuatrero 45"			16-45 11-15 1-10 3 4 5 LAZO
9. Lancha 60"			21-60 11-20 1-10 2 3 4 5 UHIDA HUIDA
10. Jardinero 60"			26-60 16-25 1-15 2 3 4 5 PSECA PESCA
11. Mueble 60"			26-60 16-25 1-15 2 3 4 5 GOPEL GOLPE
12. LLuvia 60"			26-60 16-25 1-15 2 3 4 5 MJOAR MOJAR

TOTAL (Punt. máxima = 48)

8. ROMPECABEZAS

Se aplica completa a todos los niños

Elemento	Tiempo	Uniones correctas	Multiplificado por	Puntuación
Manzana (EJEMPLO)				
1. Niña 120"	(0-6)	1		31-120 21-30 1-20 0 1 2 3 4 5 6 7 8 COLOCACION CORRECTA
2. Potro 150"	(0-5)	1		36-150 21-35 16-20 1-15 0 1 2 3 4 5 6 7 8 COLOCACION CORRECTA
3. Auto 150"	(0-9)	0,5		51-150 36-50 26-35 1-25 0 1 2 3 4 5 6 7 8 COLOCACION CORRECTA
4. Cara 180"	(0-12)	0,5		76-180 51-75 36-50 1-35 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 COLOCACION CORRECTA

TOTAL (Punt. máxima = 33)

6. CUBOS

TERMINACION: Después de 2 fallos consecutivos

Elemento	Tiempo	Acierto / Error	Puntuación
1. 45"	1		2
	2		0 1
2. 45"	1		2
	2		0 1
8-16 AÑOS			
3. 45"	1		2
	2		0 1
4. 45"			21-45 16-20 11-15 1-10 0 4 5 6 7
5. 75"			21-75 16-20 11-15 1-10 0 4 5 6 7
6. 75"			21-75 16-20 11-15 1-10 0 4 5 6 7
7. 75"			21-75 16-20 11-15 1-10 0 4 5 6 7
8. 75"			26-75 21-25 16-20 1-15 0 4 5 6 7
9. 120"			56-120 36-55 26-35 1-25 0 4 5 6 7
10. 120"			76-120 56-75 41-55 1-40 0 4 5 6 7
11. 120"			81-120 56-80 41-55 1-40 0 4 5 6 7

TOTAL (Punt. máxima = 62)

5. ARITMETICA

TERMINACION: Después de 3 fallos consecutivos

Elemento	Respuesta	Puntuación 1 a 0
1. 30"		
2. 30"		
3. 30"		
4. 30"		
5. 30"		
6. 30"		
7. 30"		
8. 30"		
9. 30"		
10. 30"		
11. 30"		
12. 30"		
13. 30"		
14. 45"		
15. 45"		
16. 75"		
17. 75"		
18. 75"		

TOTAL (Punt. máxima = 18)

8-16 años

8-10 años

11-13 años

14-16 años

7. VOCABULARIO

TERMINACION: Después de 5 fallos consecutivos

Puntuación
2,160

1. Cuchillo

2. Paraguas

3. Reloj

8-10
años

4. Sombrero

5. Ladrón

11-13
años

6. Burro

7. Bicicleta

14-16
años

8. Clavo

9. Valiente

10. Diamante

11. Juntar

12. Contagioso

13. Alfabeto

14. Campanario

15. Emigrar

16. Fábula

17. Molestia

18. Obligar

19. Disparate

20. Retirar

21. Arriesgado

22. Prevenir

23. Eliminar

24. Estrofa

25. Espionaje

26. Jugada

27. Rivalidad

28. Mantis

29. Aflicción

30. Enmienda

31. Inminente

32. Dilación

TOTAL (Punt. máxima = 64)

9. COMPRENSION		Puntuación 2,1 ó 0
TERMINACION: Después de 4 fallos consecutivos		
1. Cortarse		
2. Monedero		
* 3. Humo		
4. Pelota		
* 5. Policía		
* 6. Ladrillos		
7. Pelearse		
* 8. Cárcel		
* 9. Matrícula		
10. Inspección		
* 11. Caridad		
12. Elecciones		
13. Sellos		
14. Promesas		
* 15. Libros		
* 16. Algodón		
* 17. Senadores		
* Si el niño responde con una sola idea, pedirle una segunda respuesta.		TOTAL (Punt. máxima = 34)

10. CLAVES	Tiempo	Puntuación
A (menos de 8 años) 120"		(0-50)
B (8 años o más) 120"		(0-93)

12. LABERINTOS					
TERMINACION: Después de 2 fallos consecutivos.					
EJEMPLO	Máximo error	Error	Puntuación		
1. 30"		0	1 Error	0 Errores	
2. 30"		0	1 Error	0 Errores	
3. 30"		0	1 Error	0 Errores	
4. 30"		0	2 Errores	1 Error	0 Errores
5. 45"		0	2 Errores	1 Error	0 Errores
6. 60"		0	3 Errores	2 Errores	1 Error
7. 120"		0	3 Errores	2 Errores	1 Error
8. 120"		0	4 Errores	3 Errores	2 Errores
9. 150"		0	4 Errores	3 Errores	2 Errores
TOTAL (Punt. máxima = 30)					

8-16 años

11. DIGITOS (Complementaria)				
EN ORDEN DIRECTO				
TERMINACION: Después de fallar en ambos intentos de un elemento. Aplicar los dos intentos aunque el niño pase el primero.				
Intento 1	Acierto/ Error	Intento 2	Acierto/ Error	Punt. 2,1 ó 0
1. 3-8-6		6-1-2		
2. 3-4-1-7		6-1-5-8		
3. 8-4-2-3-9		5-2-1-8-6		
4. 3-8-9-1-7-4		7-9-6-4-8-3		
5. 5-1-7-4-2-3-8		9-8-5-2-1-6-3		
6. 1-6-4-5-9-7-6-3		2-9-7-6-3-1-5-4		
7. 5-3-8-7-1-2-4-6-9		4-2-6-9-1-7-8-3-5		
TOTAL (Punt. máxima = 14)				
EN ORDEN INVERSO				
Aplicar aunque la puntuación en DIGITOS EN ORDEN DIRECTO sea 0.				
Intento 1	Acierto/ Error	Intento 2	Acierto/ Error	Punt. 2,1 ó 0
1. 2-5		6-3		
2. 5-7-4		2-5-9		
3. 7-2-9-6		8-4-9-3		
4. 4-1-3-5-7		9-7-8-5-2		
5. 1-6-5-2-9-8		3-6-7-1-9-4		
6. 8-5-9-2-3-4-2		4-5-7-9-2-8-1		
7. 6-9-1-6-3-2-5-8		3-1-7-9-5-4-8-2		
TOTAL (Punt. máxima = 14)				
<div> <div>+</div> <div>=</div> <div>TOTAL</div> </div> <div> <div>ORDEN DIRECTO</div> <div>ORDEN INVERSO</div> <div>Punt. máx. = 28</div> </div>				

SUJETO (a partir de 8 años)

[illegible][illegible][illegible][illegible]

EJEMPLO

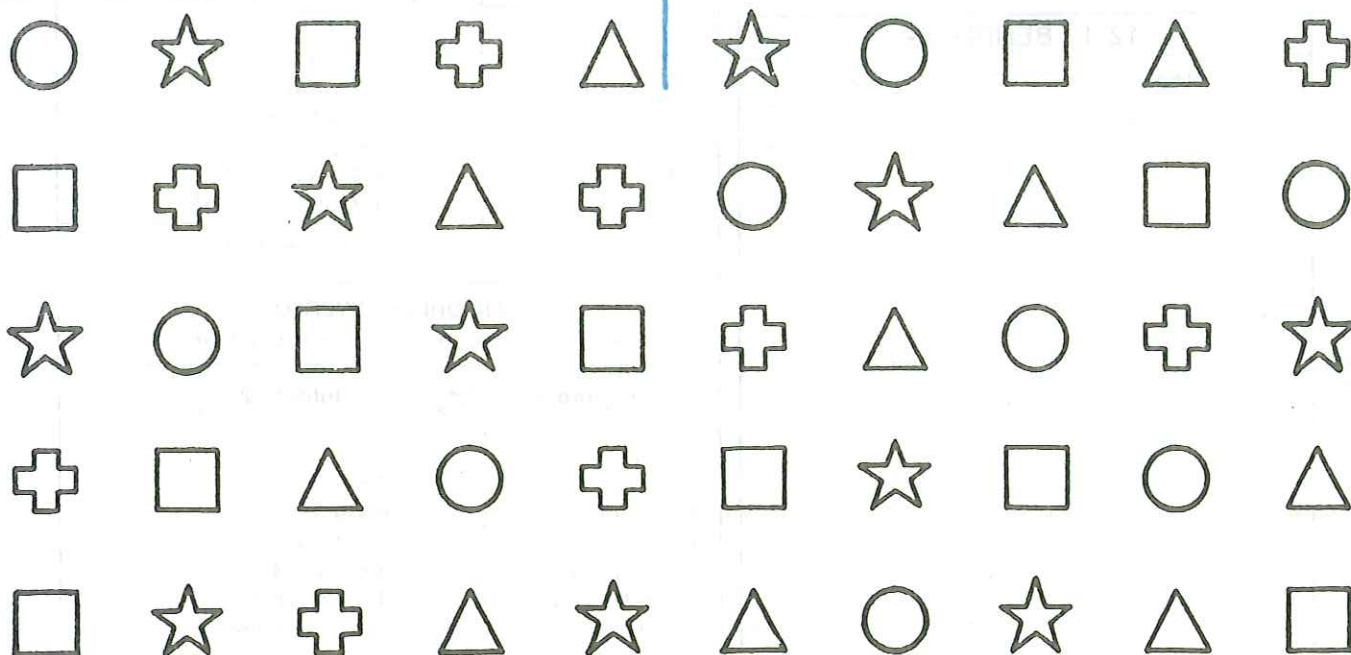
÷	÷	(∧	7	+	+)	÷
9	8	7	6	5	4	3	2	1

B

A



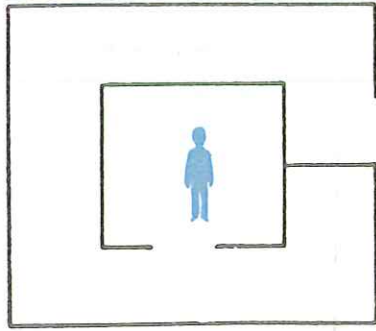
EJEMPLO



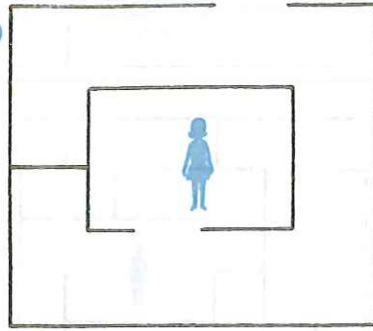
SUJETO (menores de 8 años)

EXAMINADOR

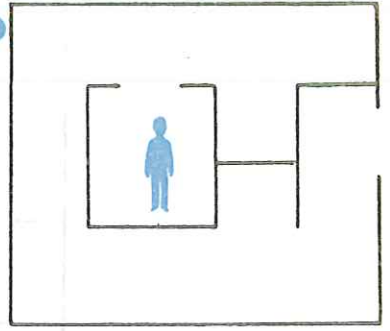
EJEMPLO



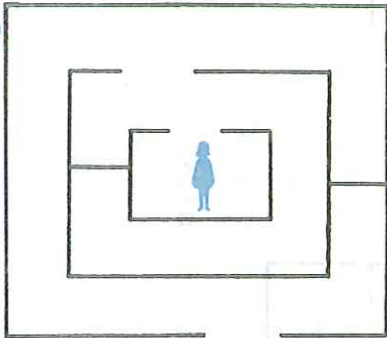
1



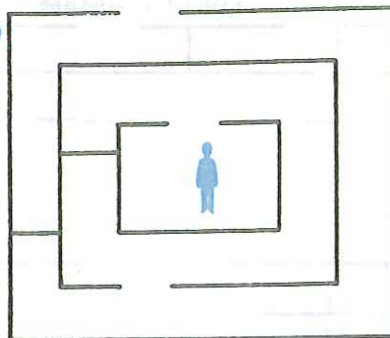
2



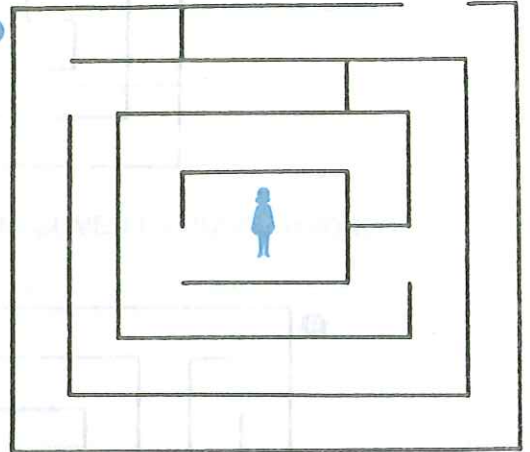
3



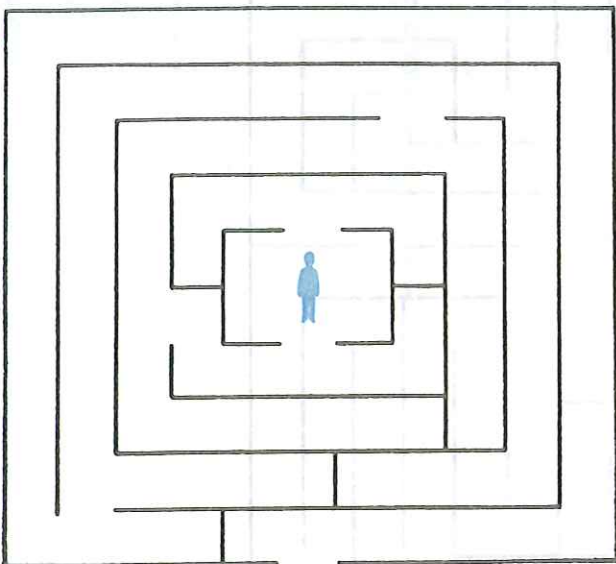
4



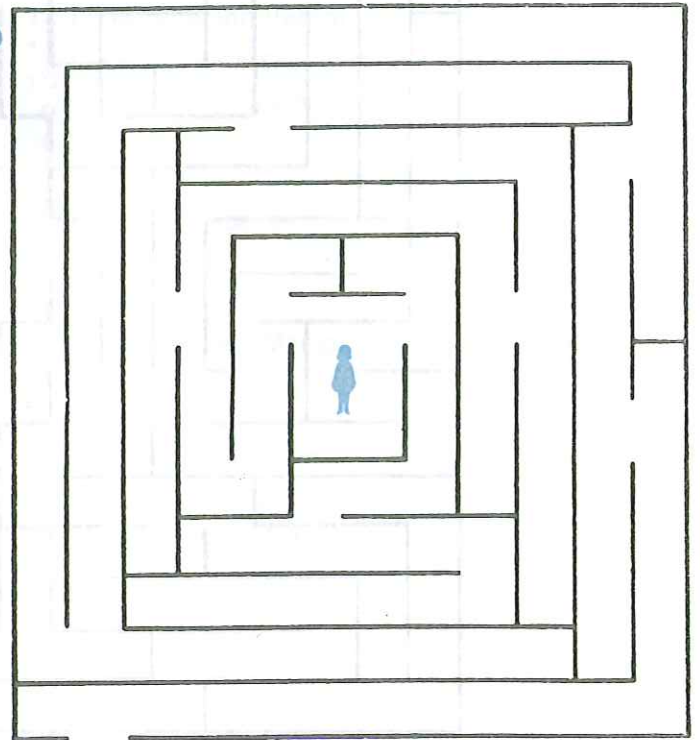
5



6



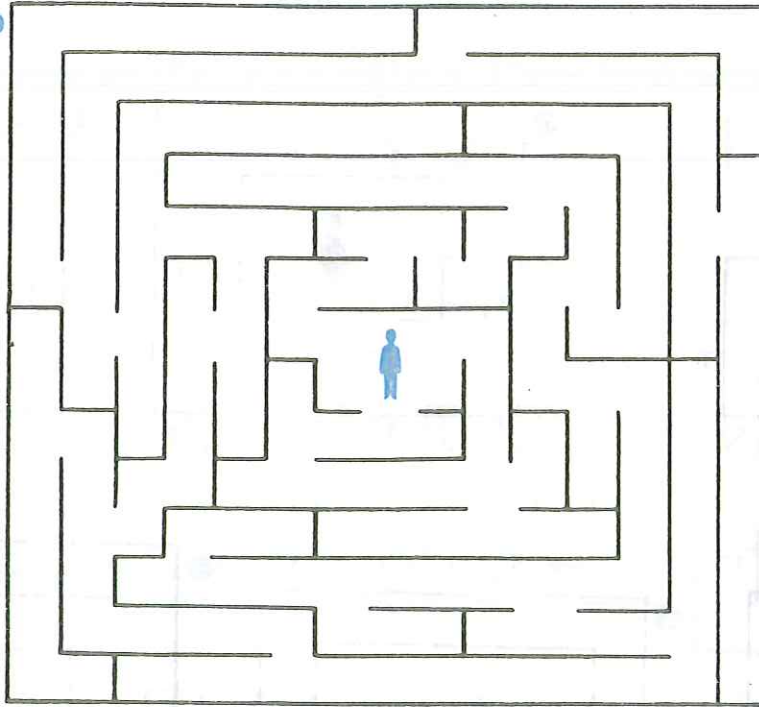
7



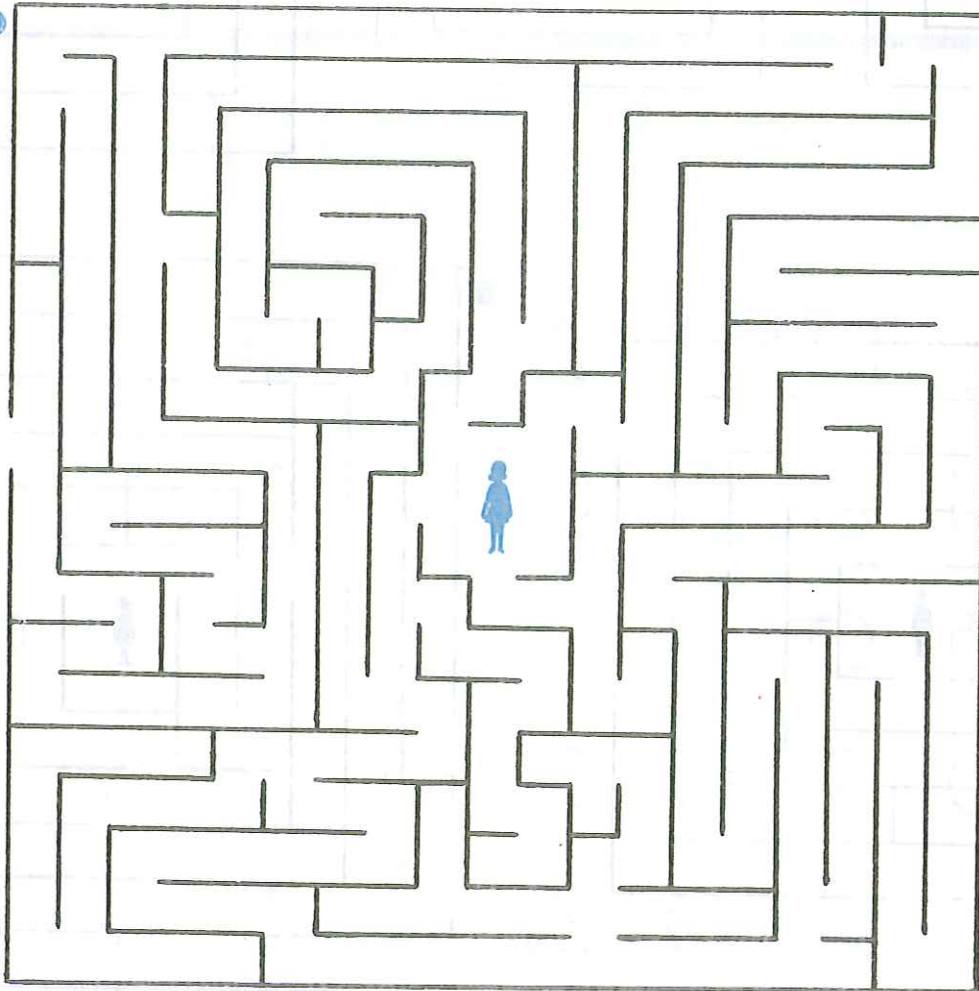
SUJETO

EXAMINADOR

8



9



SUJETO

9.8. Anexo 8. Test de Palabras y Colores Stroop

STROOP

Test de Colores y Palabras

Nombre: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Fecha: _____

PARA USO DEL PROFESIONAL

	PD	PT
P		
C		
PC		
$\frac{P \times C}{P + C} = PC'$		
$PC - PC' = \text{INTERF.}$		

NO ABRA EL CUADERNILLO
HASTA QUE SE LE INDIQUE



ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	AZUL	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL
AZUL	VERDE	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	ROJO
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	AZUL	ROJO	VERDE
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

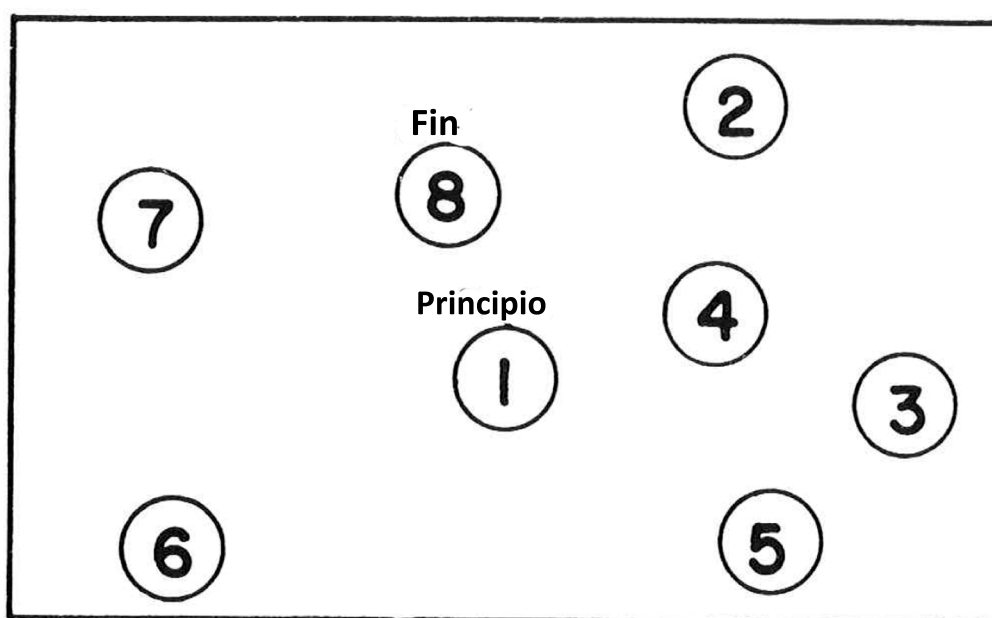
ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	AZUL	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL
AZUL	VERDE	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	ROJO
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	AZUL	ROJO	VERDE
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE

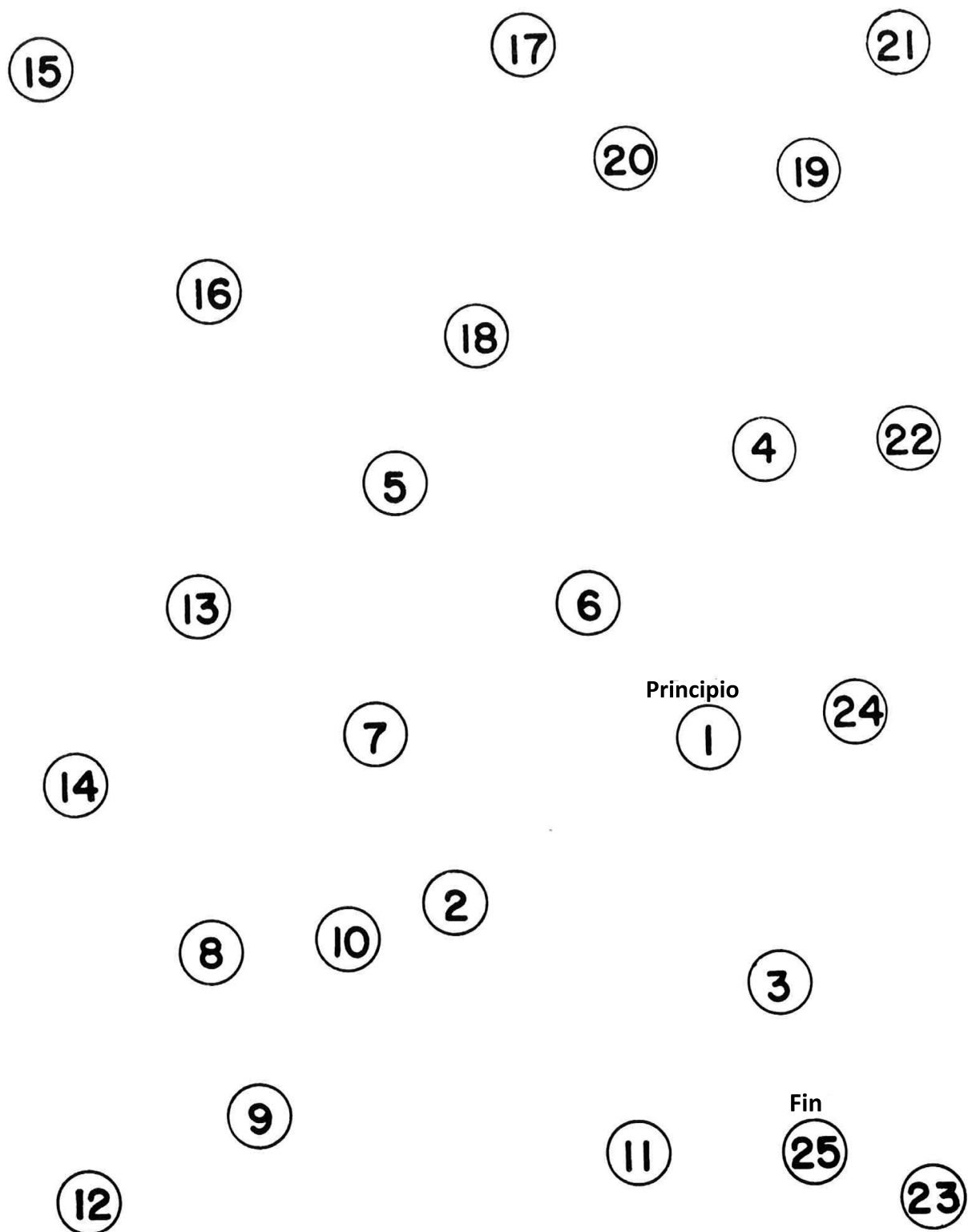
9.9. Anexo 9. Test Trail Making Test. TMT (A-B)

TRAIL MAKING

Parte A

Muestra

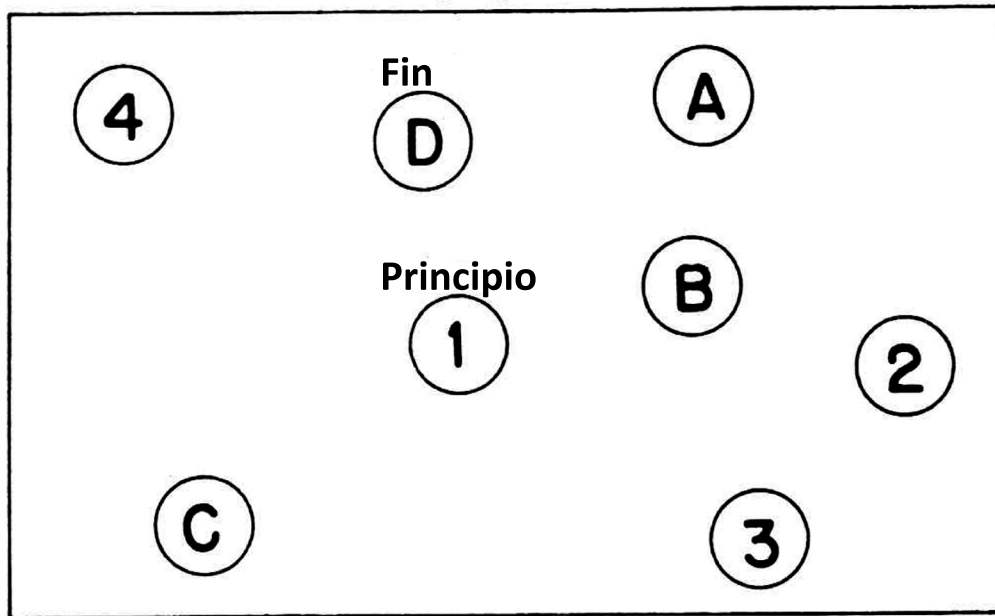




TRAIL MAKING

Parte B

Muestra



Fin
13

10

8

9

B

4

I

D

3

Principio

1

7

5

H

C

12

G

A

J

2

6

L

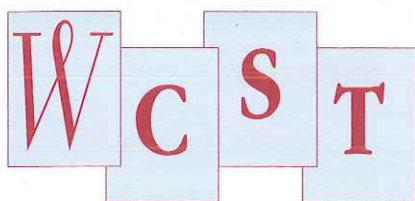
E

F

K

11

9.10. Anexo 10. Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST)



TEST DE CLASIFICACIÓN DE TARJETAS DE *Wisconsin*

Hoja de anotación

Nombre _____

Sexo

☐
V☐
M

Lateralidad

☐
D☐
I

Ocupación _____

Nivel de estudios _____

Examinado por _____

	Año	Mes	Día
Fecha de examen			
Fecha de nacimiento			
Edad cronológica			

PROBLEMA DE REFERENCIA:

ANTECEDENTES. ENFERMEDADES ACTUALES:

MEDICACIÓN/DOSIS:

OBSERVACIONES SOBRE LA CONDUCTA:

ACTITUD DURANTE LA APLICACIÓN

RELACIÓN

☐ Excelente☐ Buena☐ Pasable☐ Mala

COOPERACIÓN

☐ Excelente☐ Adecuada☐ Variable☐ Forzada☐ Inexistente

ESFUERZO

☐ Excelente☐ Adecuado☐ Pasable☐ Variable☐ Malo

SECUENCIA DE CATEGORÍAS

CFNCFN

1	C	F	N	O
2	C	F	N	O
3	C	F	N	O
4	C	F	N	O
5	C	F	N	O
6	C	F	N	O
7	C	F	N	O
8	C	F	N	O
9	C	F	N	O
10	C	F	N	O
11	C	F	N	O
12	C	F	N	O
13	C	F	N	O
14	C	F	N	O
15	C	F	N	O
16	C	F	N	O
17	C	F	N	O
18	C	F	N	O
19	C	F	N	O
20	C	F	N	O
21	C	F	N	O
22	C	F	N	O
23	C	F	N	O
24	C	F	N	O
25	C	F	N	O
26	C	F	N	O
27	C	F	N	O
28	C	F	N	O
29	C	F	N	O
30	C	F	N	O
31	C	F	N	O
32	C	F	N	O

33	C	F	N	O
34	C	F	N	O
35	C	F	N	O
36	C	F	N	O
37	C	F	N	O
38	C	F	N	O
39	C	F	N	O
40	C	F	N	O
41	C	F	N	O
42	C	F	N	O
43	C	F	N	O
44	C	F	N	O
45	C	F	N	O
46	C	F	N	O
47	C	F	N	O
48	C	F	N	O
49	C	F	N	O
50	C	F	N	O
51	C	F	N	O
52	C	F	N	O
53	C	F	N	O
54	C	F	N	O
55	C	F	N	O
56	C	F	N	O
57	C	F	N	O
58	C	F	N	O
59	C	F	N	O
60	C	F	N	O
61	C	F	N	O
62	C	F	N	O
63	C	F	N	O
64	C	F	N	O

1	C	F	N	O
2	C	F	N	O
3	C	F	N	O
4	C	F	N	O
5	C	F	N	O
6	C	F	N	O
7	C	F	N	O
8	C	F	N	O
9	C	F	N	O
10	C	F	N	O
11	C	F	N	O
12	C	F	N	O
13	C	F	N	O
14	C	F	N	O
15	C	F	N	O
16	C	F	N	O
17	C	F	N	O
18	C	F	N	O
19	C	F	N	O
20	C	F	N	O
21	C	F	N	O
22	C	F	N	O
23	C	F	N	O
24	C	F	N	O
25	C	F	N	O
26	C	F	N	O
27	C	F	N	O
28	C	F	N	O
29	C	F	N	O
30	C	F	N	O
31	C	F	N	O
32	C	F	N	O

33	C	F	N	O
34	C	F	N	O
35	C	F	N	O
36	C	F	N	O
37	C	F	N	O
38	C	F	N	O
39	C	F	N	O
40	C	F	N	O
41	C	F	N	O
42	C	F	N	O
43	C	F	N	O
44	C	F	N	O
45	C	F	N	O
46	C	F	N	O
47	C	F	N	O
48	C	F	N	O
49	C	F	N	O
50	C	F	N	O
51	C	F	N	O
52	C	F	N	O
53	C	F	N	O
54	C	F	N	O
55	C	F	N	O
56	C	F	N	O
57	C	F	N	O
58	C	F	N	O
59	C	F	N	O
60	C	F	N	O
61	C	F	N	O
62	C	F	N	O
63	C	F	N	O
64	C	F	N	O

I. RESUMEN DE PUNTUACIONES

DIMENSIONES	Puntuación directa	Puntuación típica	Puntuación T	Puntuación centil
Nº de intentos aplicados				
Respuestas correctas				
Nº total de errores				
Porcentaje de errores				
Respuestas perseverativas				
Porcentaje respuestas perseverativas				
Errores perseverativos				
Porcentaje errores perseverativos				
Errores no perseverativos				
Porcentaje errores no perseverativos				
Respuestas de nivel conceptual				
Porcentaje respuestas de nivel conceptual				

II. OTRAS PUNTUACIONES

	Puntuación directa	Puntuación centil
Nº de categorías completas		
Intentos para completar la 1ª categoría		
Fallos para mantener la actitud		
Aprender a aprender		

BAREMO UTILIZADO

III. CÁLCULO DE LA PUNTUACIÓN «APRENDER A APRENDER»

Nº de la categoría	Nº de intentos	Errores	Porcentaje de errores	Diferencia entre porcentajes de errores
1				
2				
3				
4				
5				
6				
Diferencia media				

9.11. Anexo 11. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la investigación:

Estudio longitudinal del estado oxidativo de dos trastornos del neurodesarrollo temprano: Esquizofrenia y Síndrome de Asperger

Investigador Principal:

Maria José Parellada Redondo

Lugar de realización:

Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Departamento de Psiquiatría. Unidad de Adolescentes

Propósito del estudio:

El organismo necesita para obtener la energía necesaria para su funcionamiento convertir el oxígeno en agua en un proceso llamado metabolismo oxidativo.

Durante este proceso además de energía se generan radicales libres y otros productos de la oxidación, que si no se eliminan adecuadamente pueden producir daño en distintos componentes y estructuras celulares. En el autismo y otros trastornos generalizados del desarrollo (TGD), se ha sugerido una elevación de los niveles de estos radicales libres, produciendo un “estrés oxidativo”, que puede derivar en un daño al organismo.

Además, diversos estudios muestran que en algunos niños y adolescentes con estos trastornos aparece un deterioro de diversas funciones cognitivas o intelectuales y cambios estructurales que se pueden ver en el cerebro cuando se realizan técnicas de neuroimagen (Resonancia Magnética, que es como una radiografía del cerebro pero que no tiene radiación y permite ver el cerebro mejor que los rayos X).

Con este estudio pretendemos estudiar estos procesos biológicos, que, de estar implicados en estos trastornos podrían ser diana de tratamientos farmacológicos en el futuro.

Para evaluar las posibles diferencias o fluctuaciones en el tiempo del “estrés oxidativo” en el grupo de pacientes, necesitamos un grupo de personas de edad similar y que sean “normales”, es decir que no presenten ninguna enfermedad mental. Con los resultados del estudio se podría en un futuro diseñar terapias para el tratamiento de estos trastornos con el

consiguiente beneficio para éstos. Le proponemos que su hijo sea uno de los participantes dentro del grupo de controles sanos.

Procedimientos/explicación del estudio:

Los menores serán evaluados con escalas que permitan descartar la presencia de cualquier trastorno psiquiátrico. Si se detecta alguno se informará a padres y menores y se facilitará la derivación a un centro de salud mental para evaluación.

Como parte del estudio, al inicio se realizan una serie de pruebas: una valoración psiquiátrica, varias escalas clínicas, tests neuropsicológicos y una prueba de neuroimagen (Resonancia Magnética). A las 8 semanas y al año aproximadamente, se repetirán algunas evaluaciones clínicas.

Además realizaremos una extracción sanguínea al comienzo del estudio, a las 8 semanas y al año, para estudiar las variables bioquímicas relacionadas con el metabolismo oxidativo.

Riesgos/beneficios:

El posible beneficio de tu participación en esta investigación es ayudar a que se pueda realizar un estudio con menores que no han tenido la suerte de su hijo y padecen autismo u otro trastorno generalizado del desarrollo (TGD). Los menores y sus padres podrán disponer de los resultados de las pruebas realizadas (test de inteligencia, pruebas de memoria, concentración, atención, etc). La Resonancia Magnética no supone radiación alguna y es una técnica no invasiva que permite una excelente valoración de la estructura cerebral y funcional. La extracción sanguínea podría tener como consecuencia la formación de un pequeño hematoma en el antebrazo que se reabsorbería en uno o dos días.

Confidencialidad:

Ni los nombres, ni cualquier otro dato que pueda llevar a la identificación de los pacientes que participen en el estudio serán publicados en ninguno de los trabajos que se deriven de esta investigación.

Coste/compensación:

No existe ningún coste por participar en este estudio. Todas las entrevistas y pruebas que se realicen durante el estudio no supondrán coste alguno. El menor recibirá una compensación económica por participar en el estudio.

Alternativas a la participación:

Su participación en este estudio es completamente voluntaria.

Derecho al abandono del estudio:

El menor tiene derecho a abandonar el estudio en cualquier momento sin que ello suponga perjuicio alguno.

Nombre del menor:

Nombre del representante legal:

Nombre del investigador:

_____	_____
Firma del menor	Firma del representante legal

_____ He leído y comprendido este consentimiento informado

_____ La información de este consentimiento informado me ha sido explicada.

_____	_____
Firma del investigador	Fecha

NOTA: Se harán dos copias del consentimiento informado: una será para el investigador principal, y la otra para el menor o sus familiares.

9.12. Anexo 12. Escala Hollinshead-Rendlich

NIVEL OCUPACIONAL

Trabajo del Padre: _____

Trabajo de la Madre: _____

<p>Nivel ocupacional</p> <p>1 = Jornaleros, trabajos menores de servicio (limpieza, botones, portero, lavaplatos...) o en paro</p> <p>2 = Trabajador no cualificado (camarero, basurero, jardinero...)</p> <p>3 = Operarios, trabajador semi-cualificado (camionero, cocinero, peluquero...)</p> <p>4 = Propietarios negocios muy pequeños, trabajo manual cualificado, artesanos, agricultores (electricistas, panadero, carpintero, soldadores...)</p> <p>5 = Vendedores, propietarios de pequeños negocios (cajeros, mecanógrafo, operador telefónico...)</p> <p>6 = Técnicos, semiprofesional, propietarios de comercios medianos (controlador aéreo, dietista, secretarias, técnico de ventas...)</p> <p>7 = Profesional menor, artistas, supervisores (agente inmobiliario, trabajador social, profesor de primaria, representante de ventas...)</p> <p>8 = Administrador, propietarios de negocios hasta 300000 €(perito industrial, enfermera, estadístico, informático, profesores de secundaria...)</p> <p>9 = Altos ejecutivos, propietarios negocios grandes, profesionales (arquitecto, dentista, juez, abogado, ingeniero, médico, sociólogo, psicólogo, profesor de universidad...)</p>
--

NIVEL EDUCACIONAL (Máximo)

Estudios del Padre: _____

Estudios de la Madre: _____

<p>Nivel Educativo</p> <p>1 = No acaba el graduado escolar</p> <p>2 = Graduado escolar</p> <p>3 = No acaba el instituto/ FP</p> <p>4 = Instituto / FP</p> <p>5 = No acaba carrera universitaria o FP superior</p> <p>6 = Carrera Universitaria Media (3 años)</p> <p>7 = Universitario. Doctor. Licenciado</p>	<p>Cabeza de Familia</p> <p>Nivel Ocupacional _____ x 5 = _____</p> <p>Nivel Educativo _____ x 3 = _____</p> <p>Si trabajan los dos padres</p> <p>Ocupación _____ x 5 = _____</p> <p>Educación _____ x 3 = _____</p> <p>SUMAR LOS DOS Y DIVIDIR POR *2 = _____</p> <p>* Si trabajan los dos padres</p>
--	--

NIVEL SOCIOECONÓMICO PARENTAL (ESE):

- ① V 66-55
- ② IV 54-40
- ③ III 39-30
- ④ II 29-20
- ⑤ I 19-08

9.13. Anexo 13. Criterios de Gillberg

1. Déficit en la interacción social, al menos dos de los siguientes:

- Incapacidad de interactuar con sus iguales.
- Falta de deseo o interés de interactuar con sus iguales.
- Falta de apreciación de las reglas/claves sociales.
- Comportamiento social y emocionalmente inapropiados a la situación.

2. Intereses restringidos y absorbentes, al menos en uno de los siguientes:

- Exclusión de otras actividades.
- Adhesión repetitiva.
- Más mecánicos que significativos.

3. Imposición de rutinas e intereses, al menos en uno de los siguientes:

- Sobre sí mismos en aspectos de la vida.
- Sobre los demás.

4. Problemas del habla y del lenguaje, al menos en tres de los siguientes:

- Retraso inicial en el desarrollo del lenguaje.
- Lenguaje expresivo superficialmente perfecto.
- Lenguaje muy formal, pedante.
- Características peculiares en el ritmo, entonación y prosodia.
- Dificultades de comprensión que incluyen interpretación literal de expresiones ambiguas o idiomáticas.

5. Dificultades en la comunicación no verbal, al menos en uno de los siguientes:

- Uso limitado de gestos.
- Lenguaje corporal torpe.
- Expresión facial limitada.
- Expresión inapropiada.
- Mirada peculiar, rígida.

6. Torpeza motora

- Retraso temprano en el área motriz o alteraciones en pruebas de neurodesarrollo.

